

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 15/11

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,  
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-  
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,  
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,  
91052 Erlangen (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US*): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse  
30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

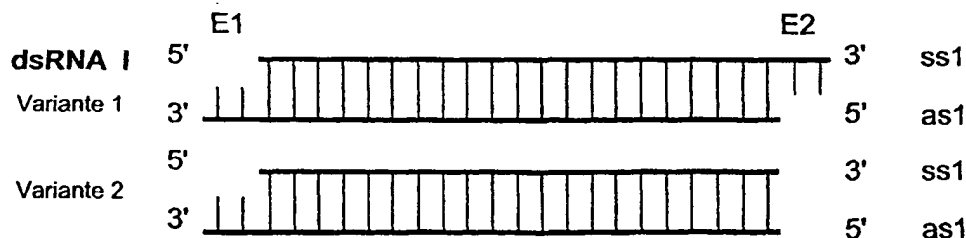
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KREUTZER, Roland  
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar  
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere  
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und  
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der  
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der  
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher  
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei



ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein  
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt  
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-  
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24  
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-  
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-  
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

- 1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.
- Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.
- Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.
- Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b      schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2            schematisch ein Zielgen,

Fig. 3            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

35

- Fig. 7            relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5    Fig. 8            fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10   Fig. 9            fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15   Fig. 10           gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11           gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20           Fig. 12           gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13           gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25           Fig. 14           gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30   Fig. 15           gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16           gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an  
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im  
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-  
87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in  
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b            Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27            vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

#### I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

#### 15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-



tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

#### Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von  $0,3 \times 10^5$  Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

#### Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1  $\mu$ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere  
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um  
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

#### Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1  $\mu$ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur  
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der  
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 $\mu$ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

**Tabelle 1:** Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

## II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

### Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $1,0 \times 10^4$  Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

#### Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

#### Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-  
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter  
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und  
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-  
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22  
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-  
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-  
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-  
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-  
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-  
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren  
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)  
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-  
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-  
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10  
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden  
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-  
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-  
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist  
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-  
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden  
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um  
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-  
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem  
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-  
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden  
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und  
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-  
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang



auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

### III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

### Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben  
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH<sub>2</sub>O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen:  
15 Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti<sup>®</sup>-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis  
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris,  
25 pH 7,5, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-  
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei  $12.000\text{g}$  für 30 min und  $4^{\circ}\text{C}$  pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min,  $12.000\text{g}$ ,  $4^{\circ}\text{C}$ ). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30  $\mu\text{l}$  RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500  $\mu\text{l}$  10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren
- 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei  $100^{\circ}\text{C}$  erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15  $\mu\text{l}$  auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.
- 30

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum**

1. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1B)

**Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

**Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2  $\mu$ l 100  $\mu$ M PKC1/2 (unbehandelt)

**Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10  $\mu$ l 20  $\mu$ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im  
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als  
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden  
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation  
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-  
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-  
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden  
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich  
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)  
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr  
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-  
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-  
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10



re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

#### Versuchsprotokoll:

5

##### Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

##### Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-  
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-  
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-  
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten  
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h  
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15  
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-  
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-  
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-  
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-  
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-  
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-  
15 schen 5<sup>30</sup> und 7<sup>00</sup> sowie zwischen 17<sup>30</sup> und 19<sup>00</sup> Uhr) über 5 Tage  
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-  
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg  
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro  
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-  
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten  
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-  
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-  
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit  
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem  
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch  
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- 5 Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

15

#### Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO<sub>2</sub>-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, 20 Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für 25 Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 30 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

#### Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe  
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

#### Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde  
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min  
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit  
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub> mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und  
10 tease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,  
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA  
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke  
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83  $\mu$ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu$ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu$ l 10% SDS, 50  $\mu$ l 10% Ammoniumpersulfat, 5  $\mu$ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3  $\mu$ l Plasma bzw. 25  $\mu$ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinase, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).



Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF $\alpha$  (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

#### 25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO<sub>4</sub>, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO<sub>2</sub>-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von  $5 \times 10^5$  Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug  
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz  
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreien Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für  
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl  
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das  
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM  $\beta$ -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ ) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei  $-80^\circ\text{C}$  für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

5 dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei

10 14.000xg,  $4^\circ\text{C}$  (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200  $\mu\text{l}$  Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800  $\mu\text{l}$  1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

#### SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150  $\mu\text{l}$  10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

25 dest., 150  $\mu\text{l}$  Ammoniumpersulfat (10%), 9  $\mu\text{l}$  TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630  $\mu\text{l}$  1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50  $\mu\text{l}$  10% SDS, 50  $\mu\text{l}$  10% Ammonium-

30 persulfat, 5  $\mu\text{l}$  TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

#### Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm<sup>2</sup> für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die

10 Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pi-

15 pettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-

20 173 wiedergegeben.

<b>ES-7</b>	SQ168	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3'	<b>2-19-2</b>
	SQ169	(B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	
<b>ES-8</b>	SQ170	(A) 5'- AAGUJAAAAUCCCGUCGCUAU -3'	<b>2<sup>5</sup>-19-2<sup>5</sup></b>
	SQ171	(B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	
<b>ES2A/ ES5B</b>	SQ172	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3'	<b>0-22-2</b>
	SQ173	(B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	
<b>K2</b>	SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	<b>2-22-2</b>
	SQ158	(B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

<b>K1A/ K2B</b>	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	<b>0-22-2</b>
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318



			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3' 3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2829-2808 2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-  
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10<sup>5</sup> Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,  
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermischt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei  
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium  
20 zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4  
25 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α<sup>32</sup>P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)<sub>5</sub>T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

10

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mahama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

- has progressed after chemotherapy for metastatic disease.  
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.
- Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,  
5 152-156.
- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,  
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-  
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature  
10 391, 806-811.
- Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.  
15, 358-363.
- 15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-  
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-  
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .
- 20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor  
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-  
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.
- Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,  
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,  
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):  
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors  
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected  
stage I-III A non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-  
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-  
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline trans-  
10 mission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15

Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20

Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.  
30

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a  
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of  
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-  
10 rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W  
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth  
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic  
20 and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-  
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).  
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo  
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and  
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive  
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster  
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS  
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,  
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):  
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-  
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid  
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-  
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20

Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-  
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.  
Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.

25

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS  
(1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-  
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-  
als of Oncology* 8: 1197-1206.

30

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth  
factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-  
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.



Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.  
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage  
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
30 ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10
29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.
30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20
31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.  
30
33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm  
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen  
25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-  
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30



47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die  
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

30

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.



105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-  
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle  
20 ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-  
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige  
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,  
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten  
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang  
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)  
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des  
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als  
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-  
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise  
überlappen oder aneinander grenzen.  
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,  
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese  
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von  
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-  
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus  
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-  
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen  
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt  
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-  
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-  
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid  
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei  
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-  
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.  
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-  
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.  
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm  
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen  
25 ist.

160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht  
30 wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,



wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen  
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionogen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das  
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert  
20 sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.  
25

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische  
30 Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die  
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die  
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die  
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die  
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die  
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur  
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des  
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

30

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30



218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet  
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder  
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei  
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem  
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-  
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle  
20 ist.

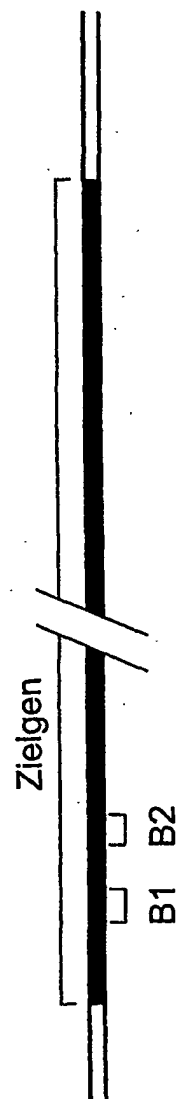
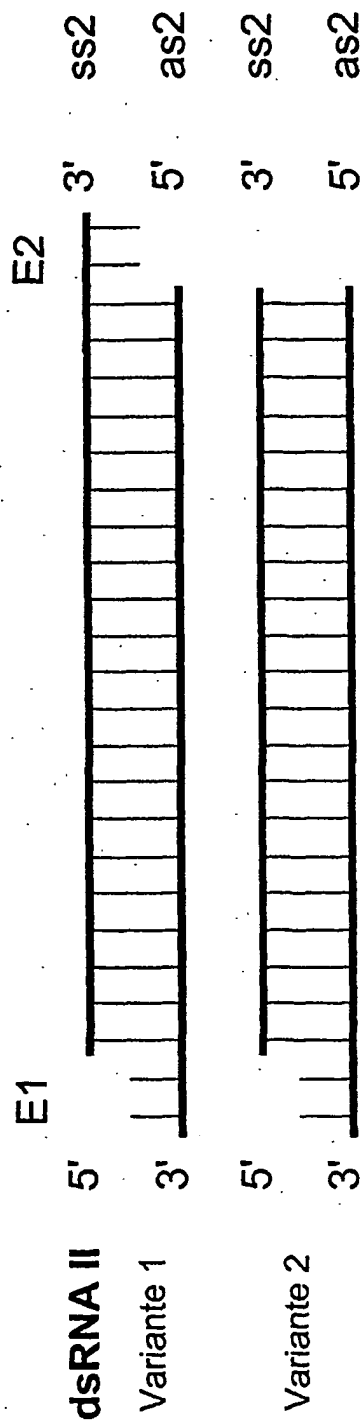
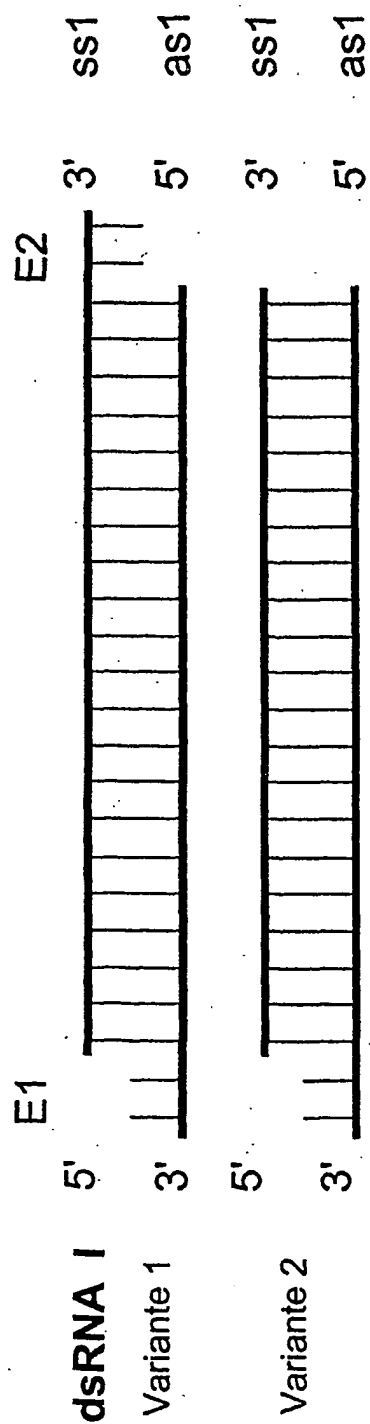
237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-  
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei  
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei  
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar  
ist.



2/20

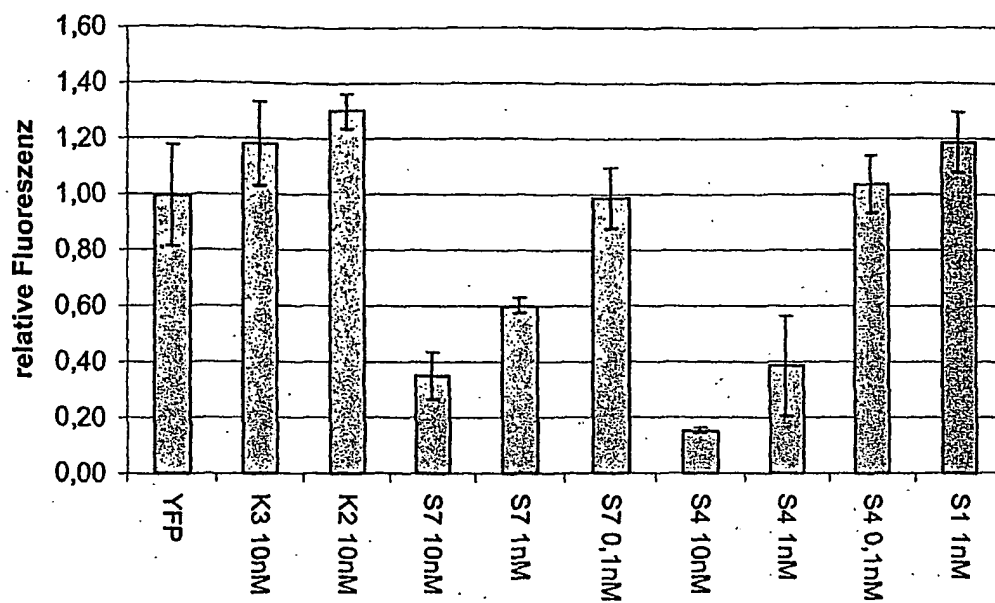


Fig. 3

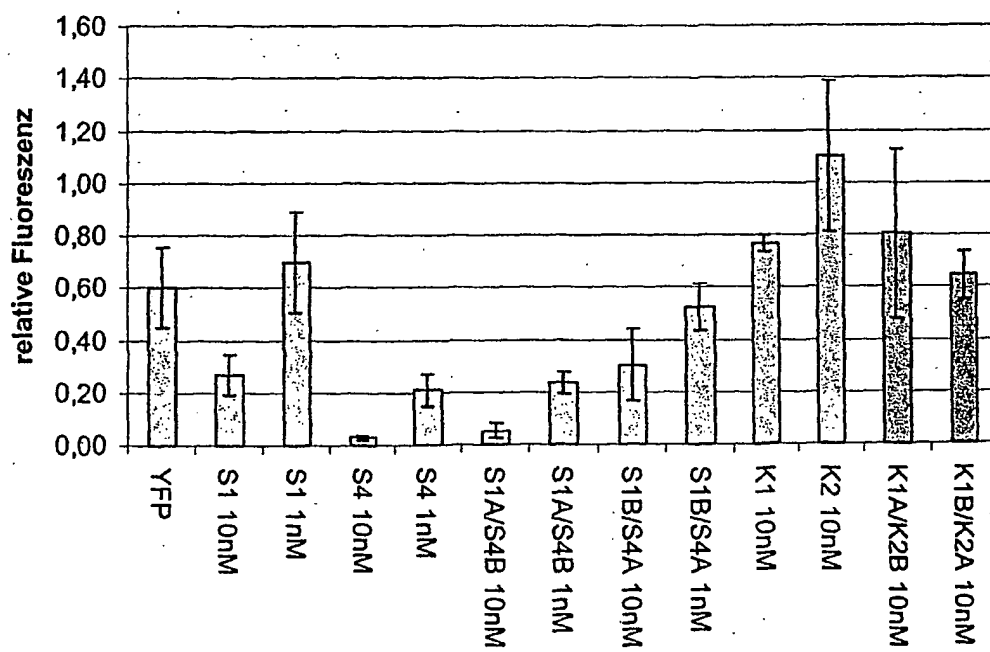


Fig. 4

3/20

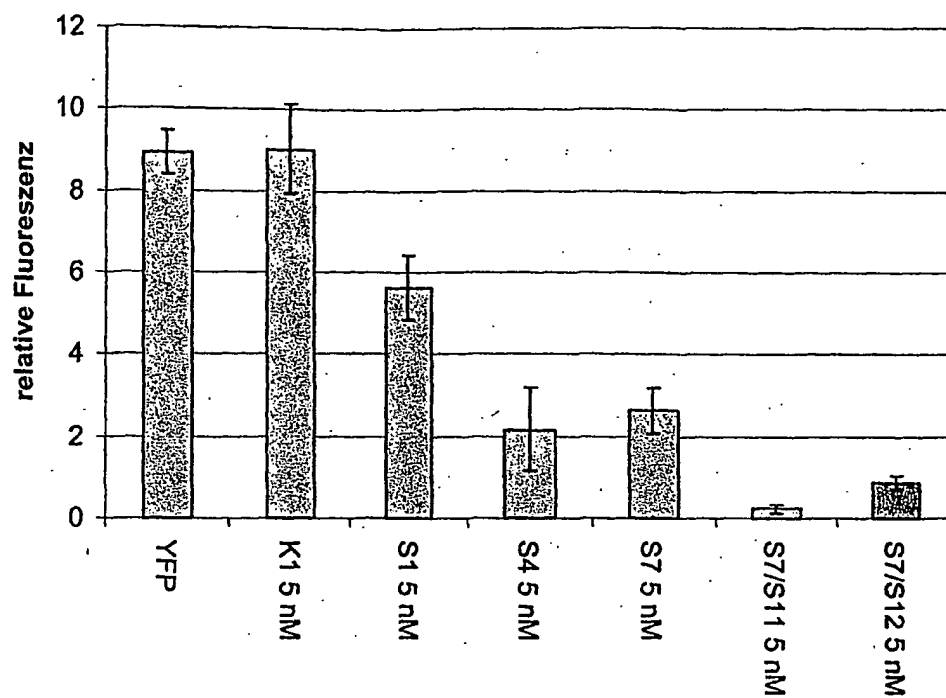


Fig. 5

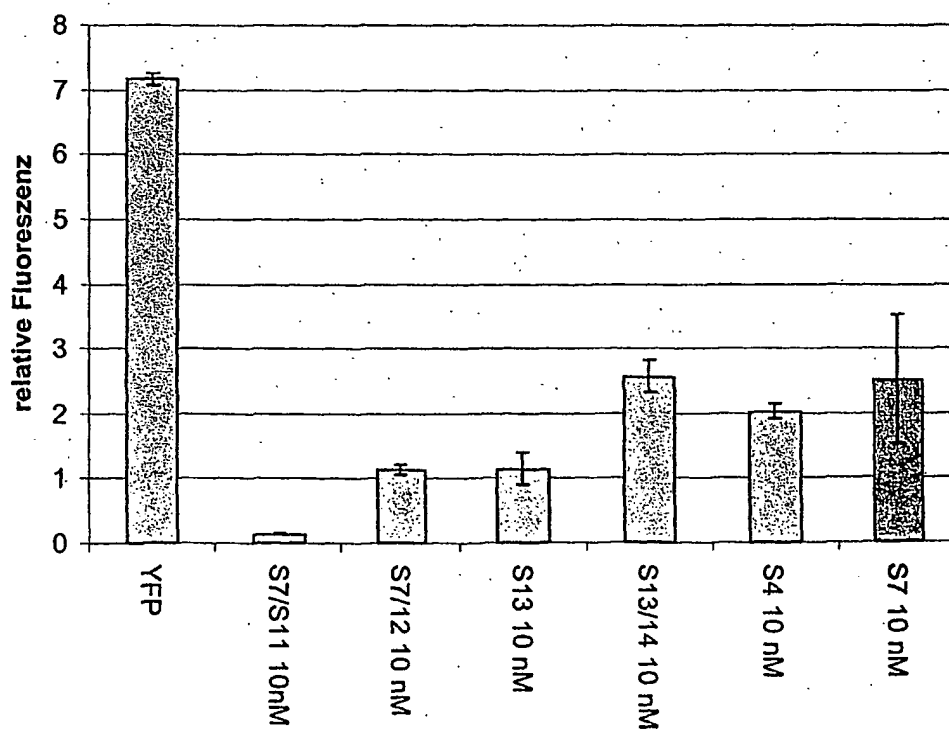


Fig. 6

4/20

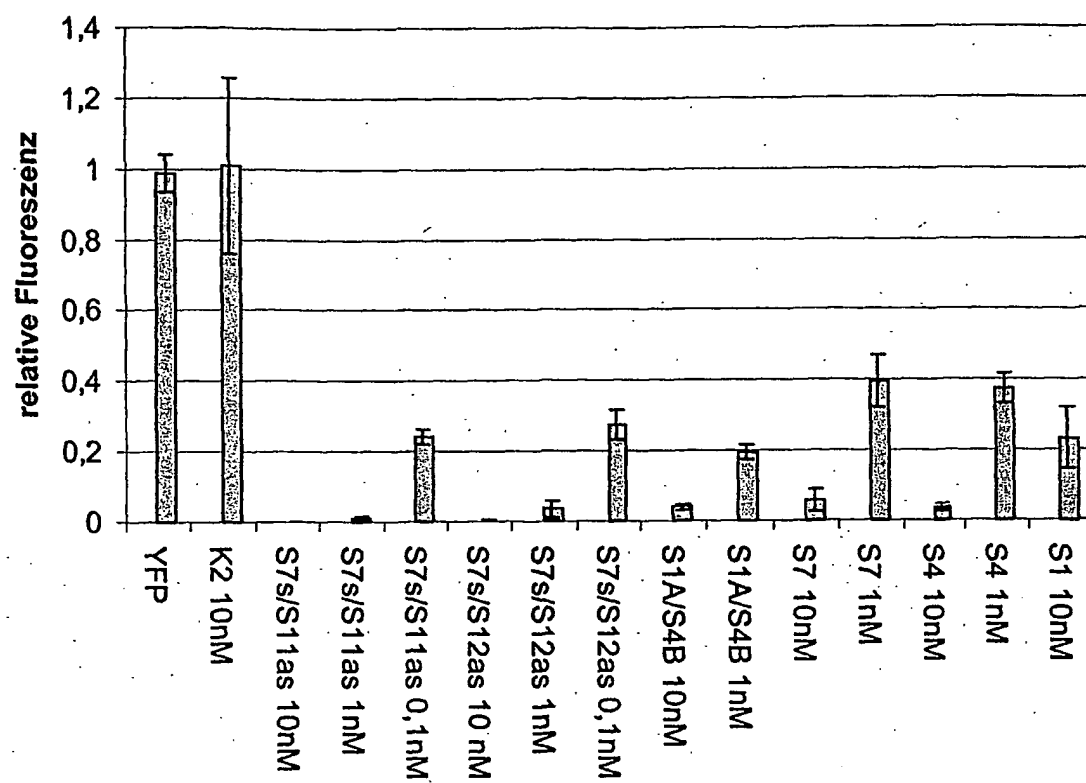


Fig. 7



5/20

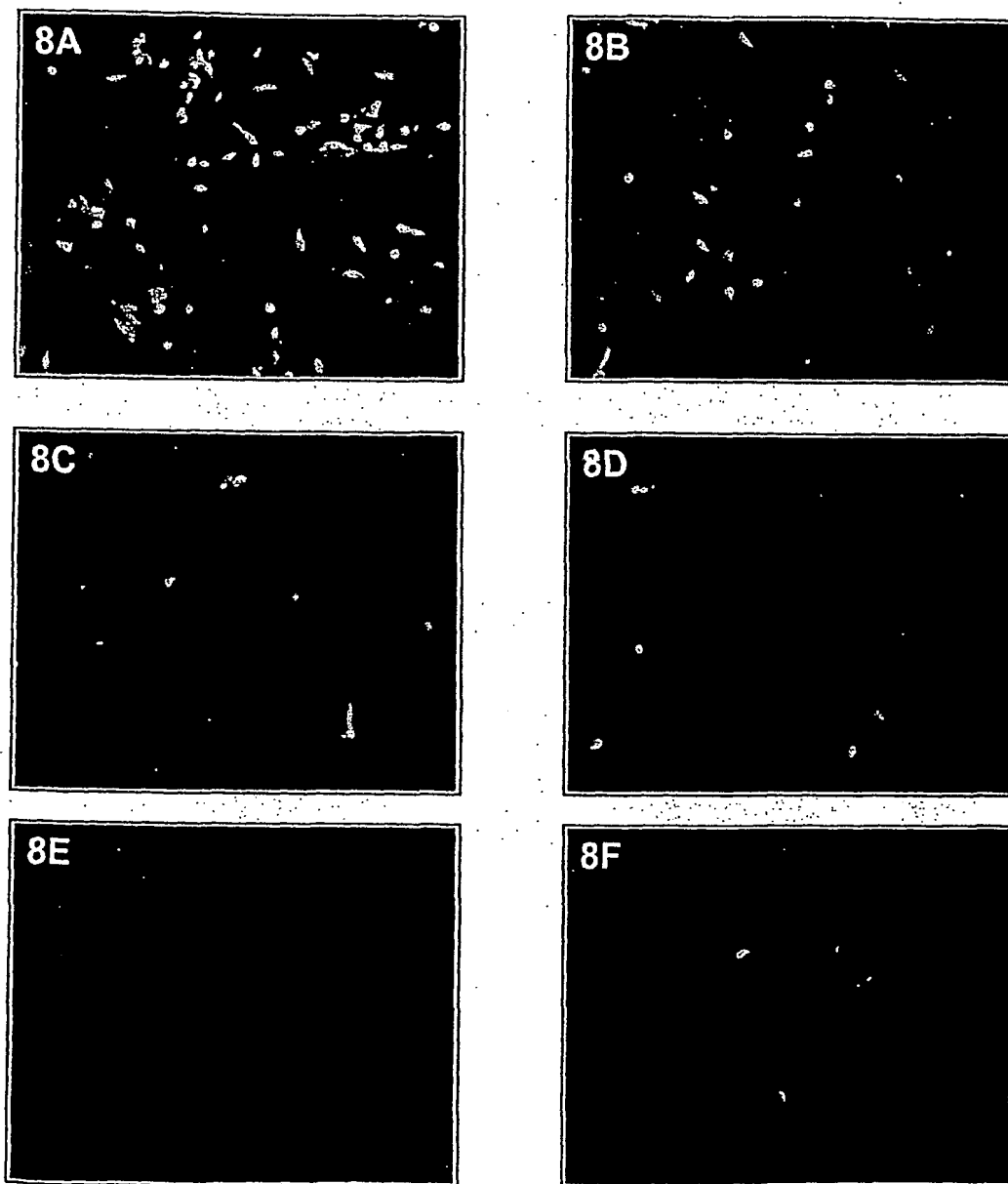


Fig. 8

6/20

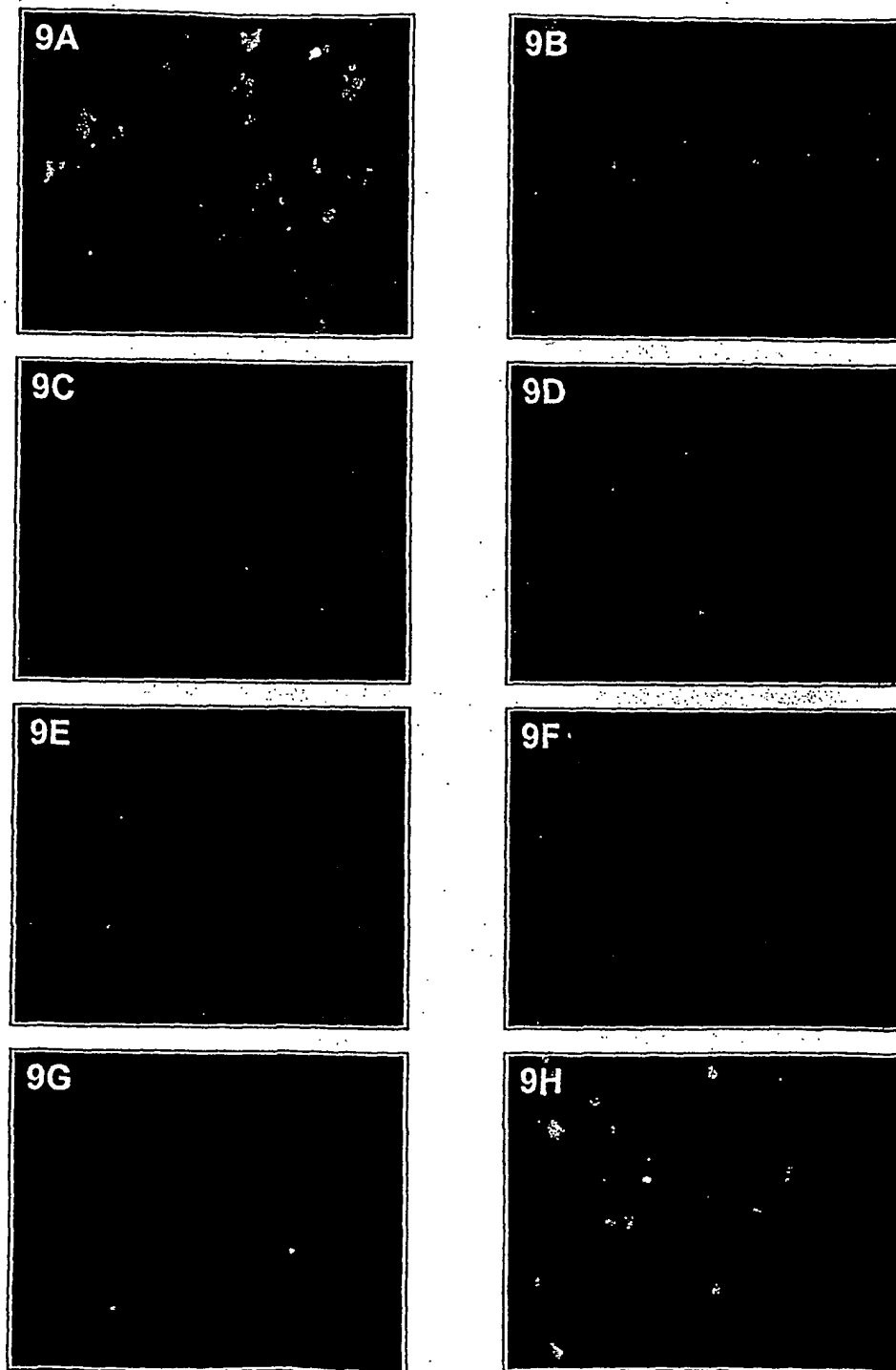


Fig. 9

7/20

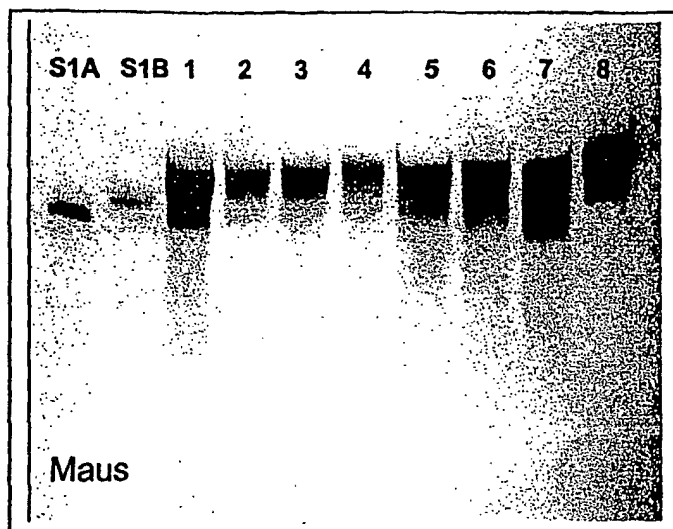


Fig. 10

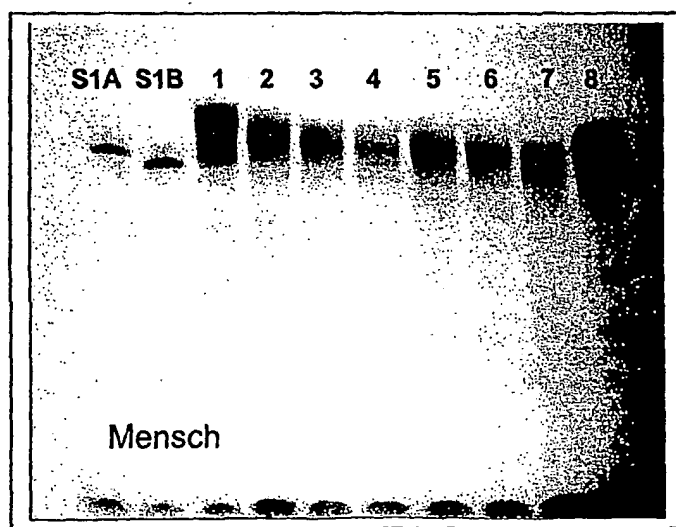


Fig. 11

8/20

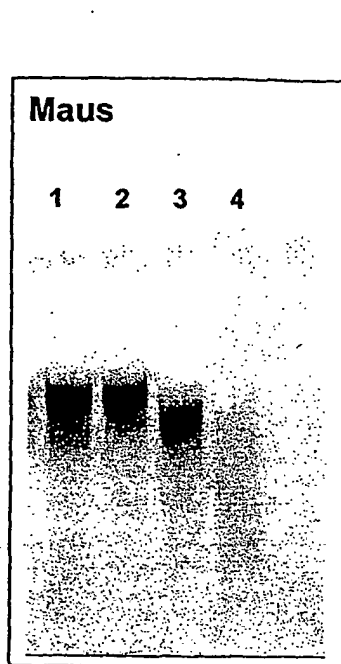


Fig. 12

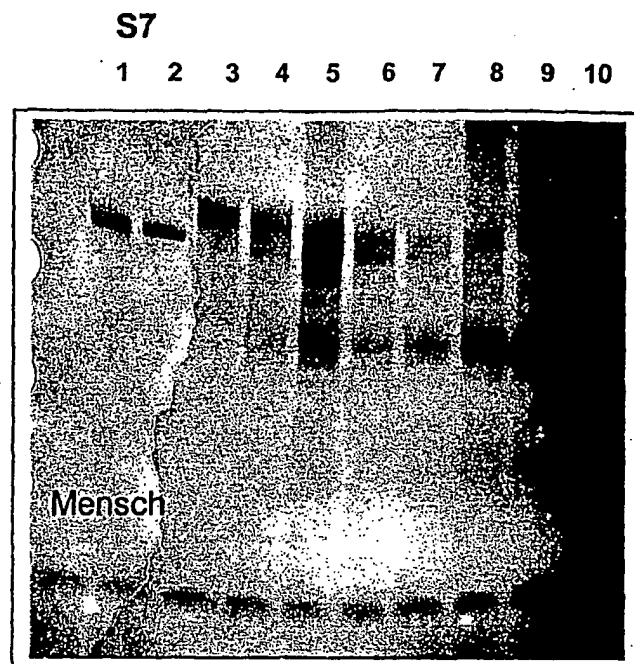


Fig. 13

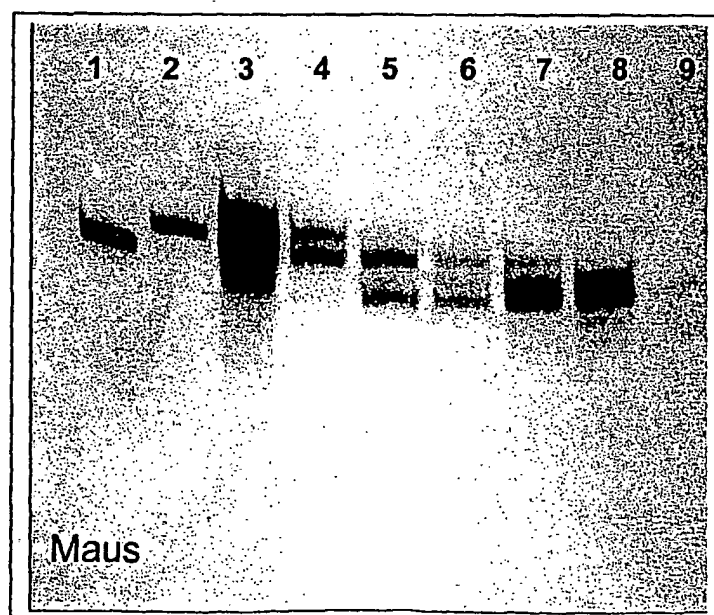


Fig. 14

9/20

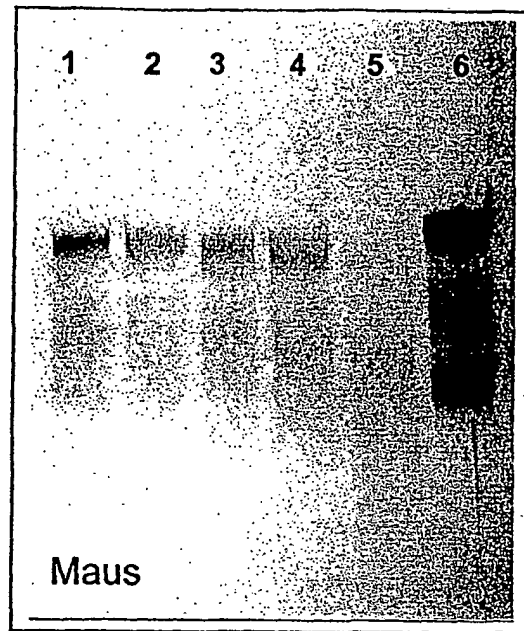


Fig. 15

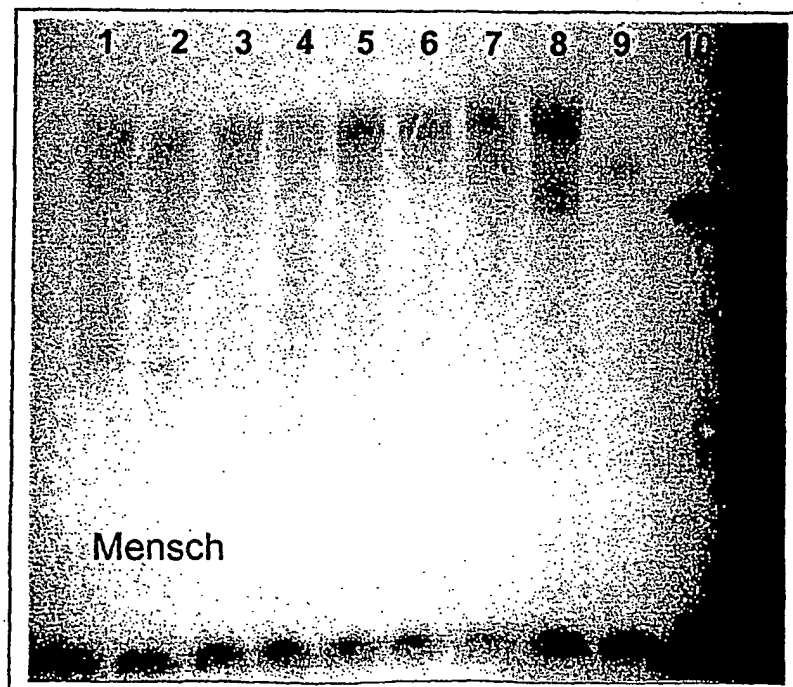


Fig. 16

10/20

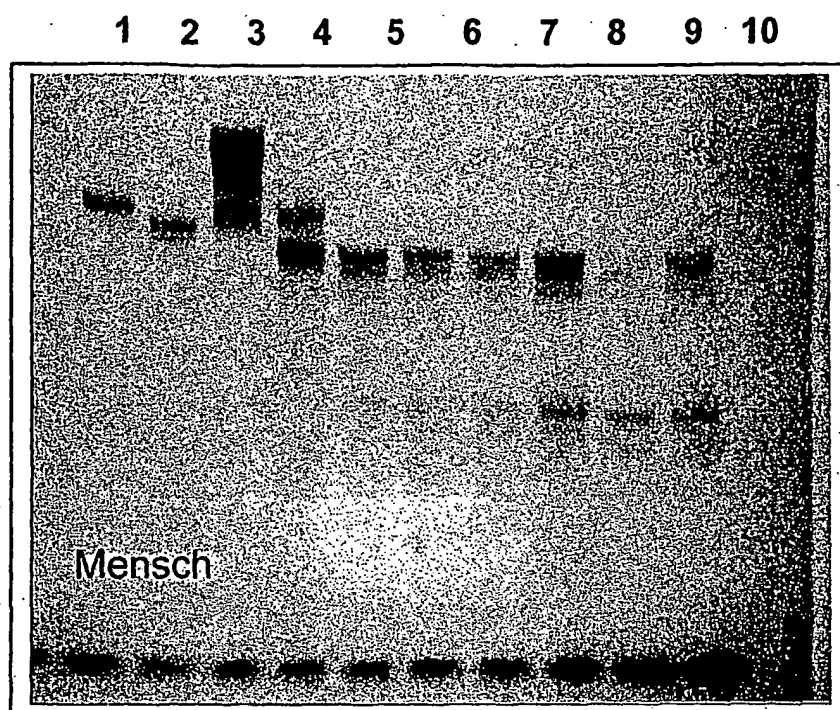


Fig. 17

11/20

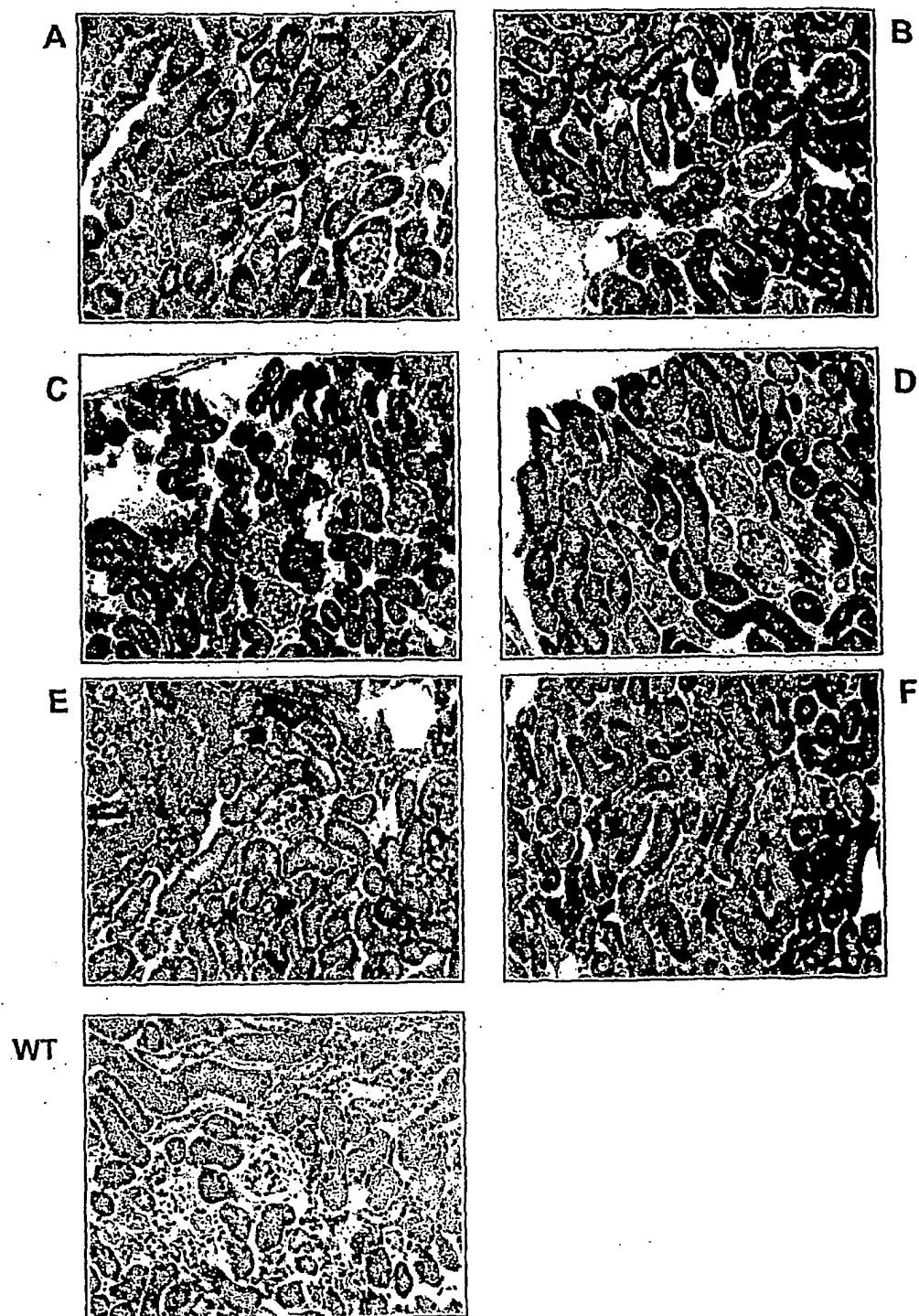


Fig. 18

12/20

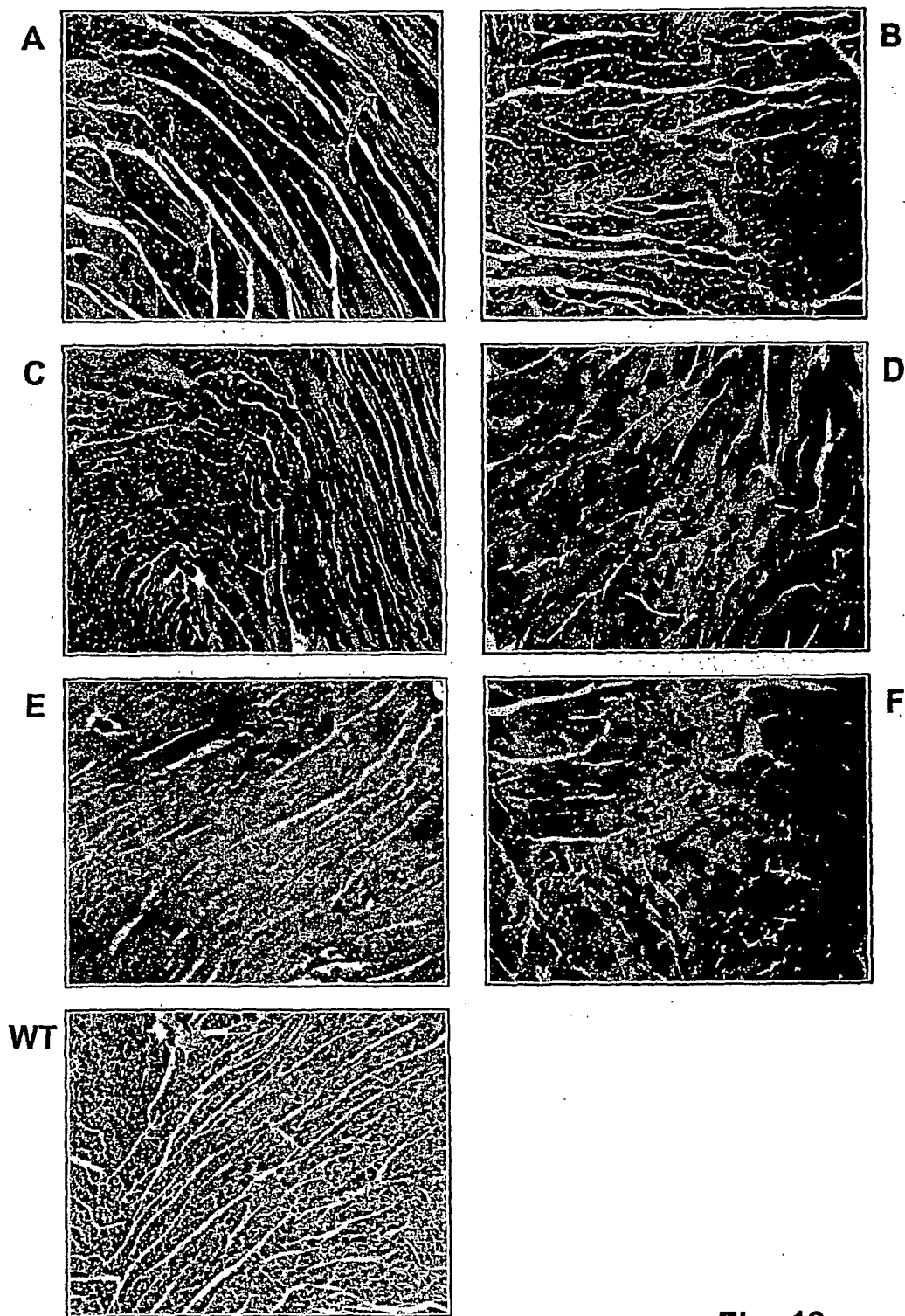


Fig. 19



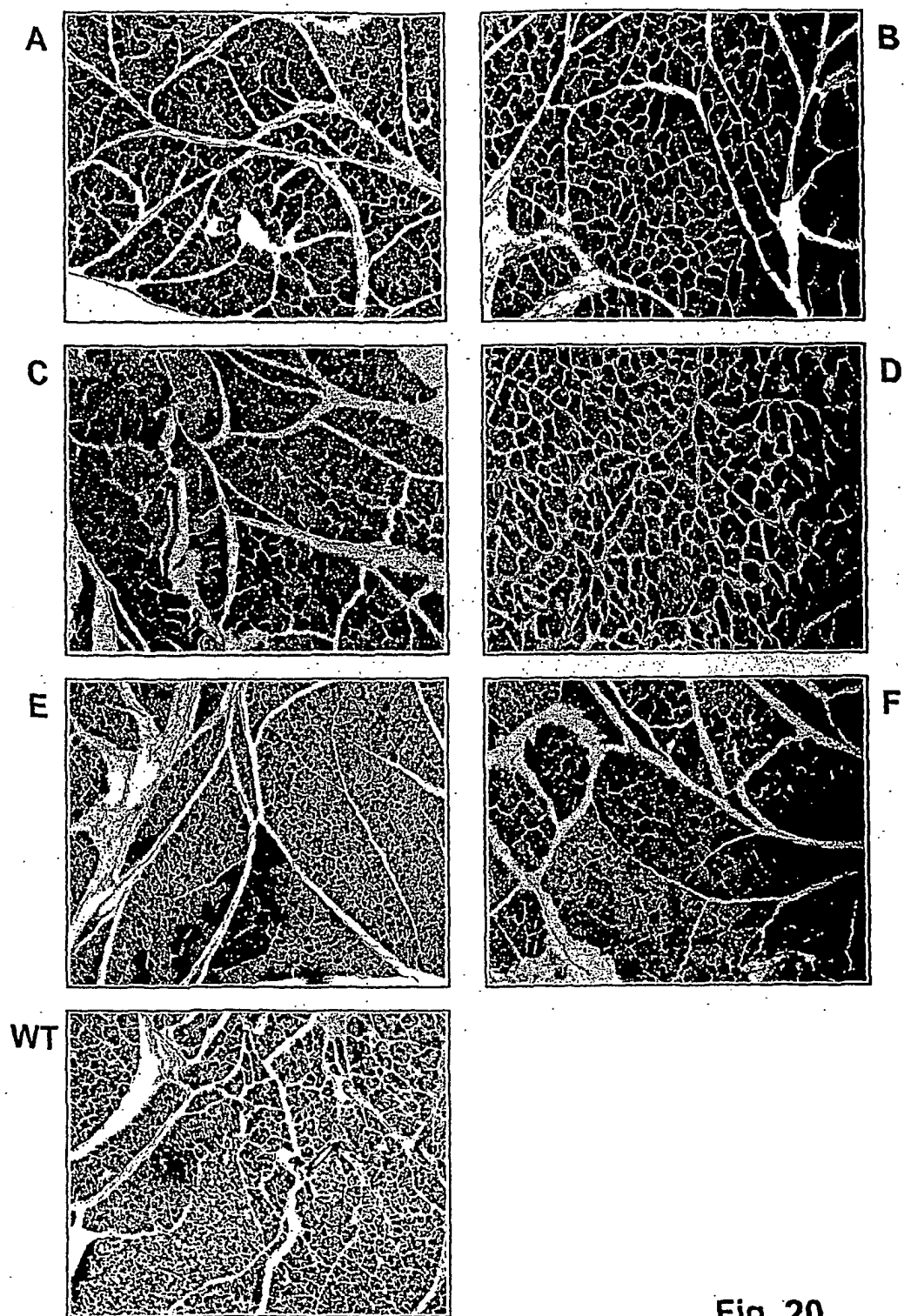
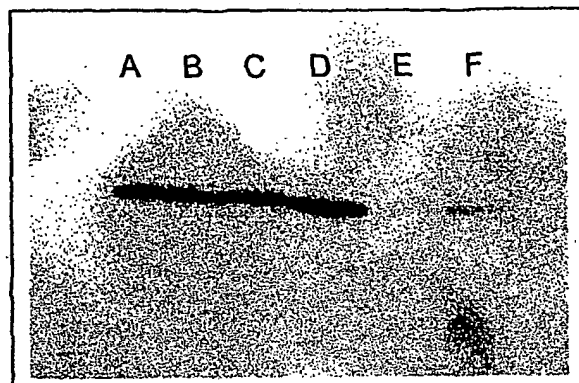
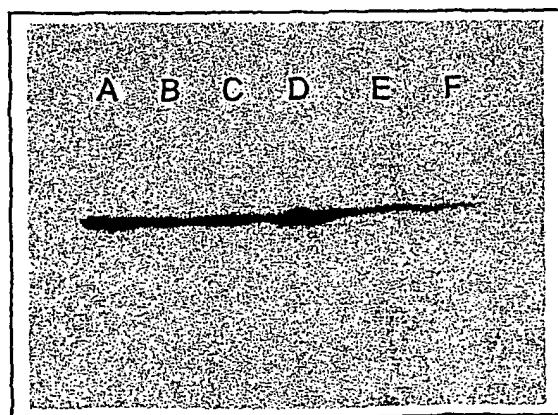


Fig. 20

14/20



**Fig. 21**



**Fig. 22**

15/20

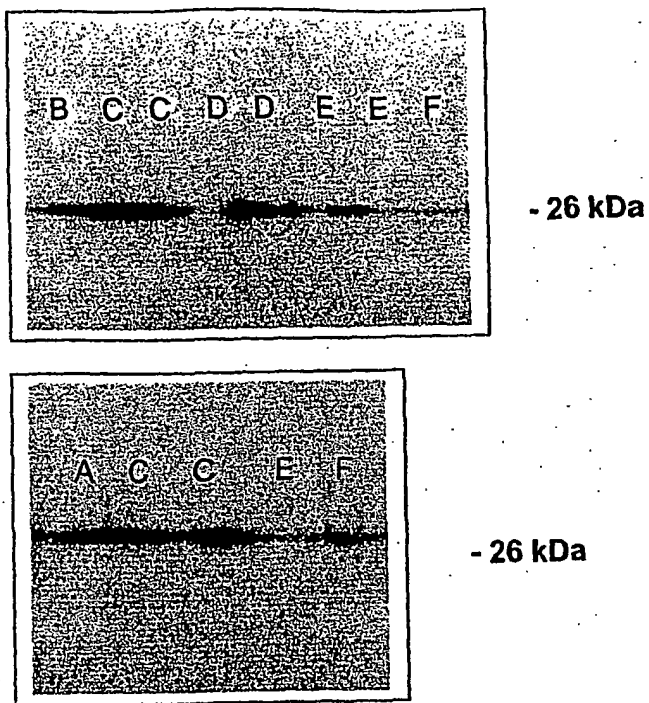


Fig. 23

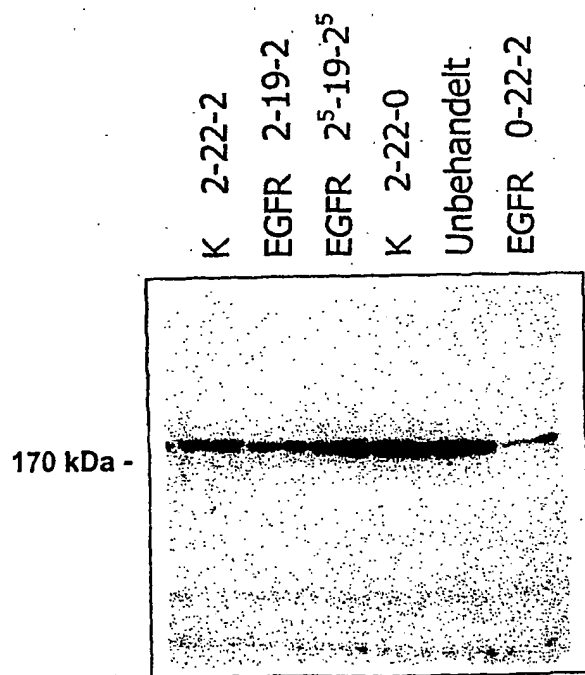


Fig. 24

16/20

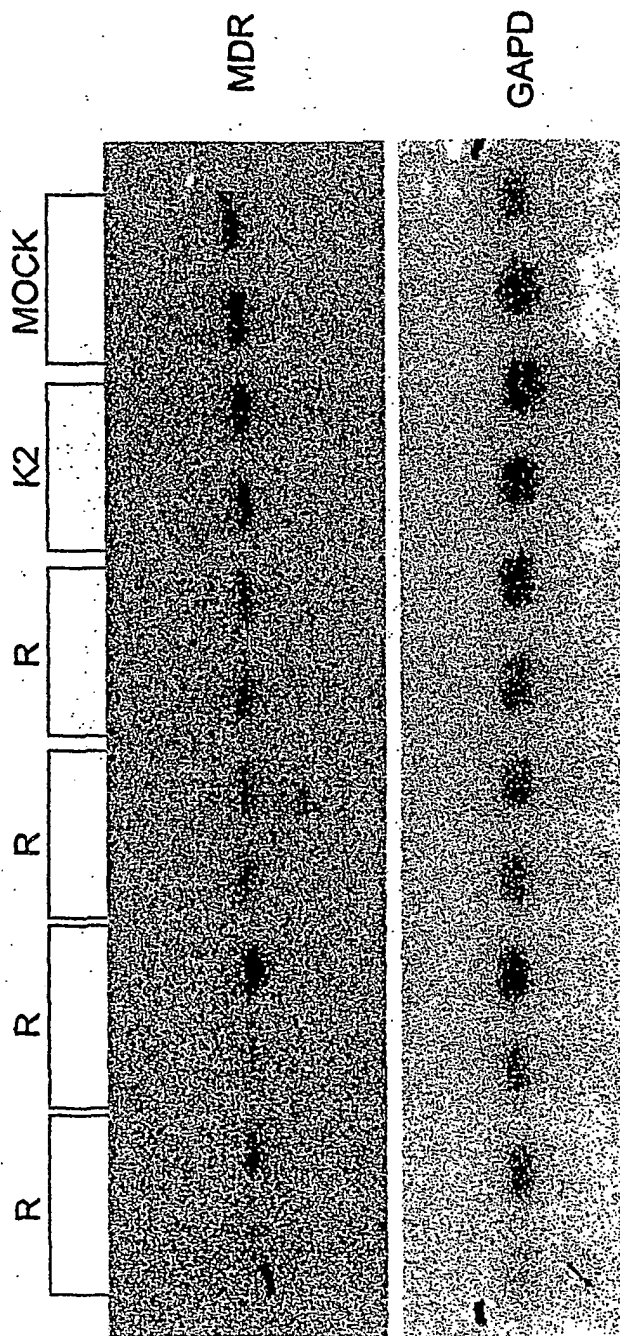


Fig. 25a

17/20

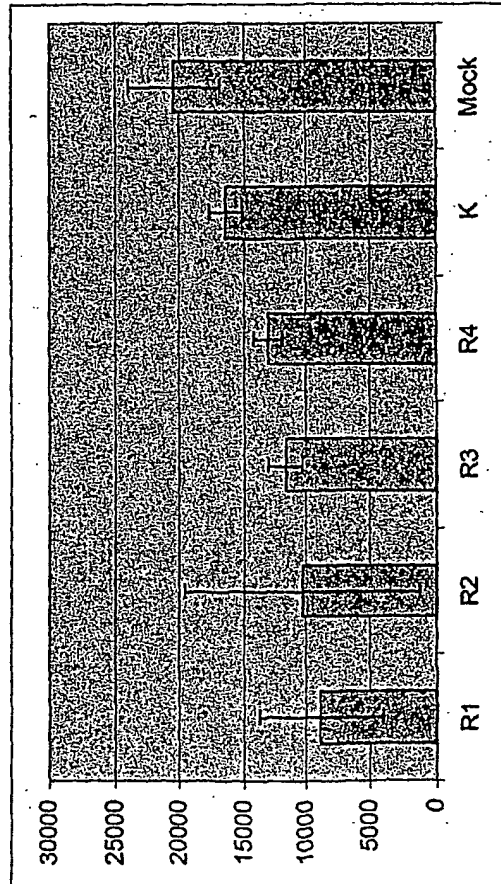


Fig. 25b

18/20

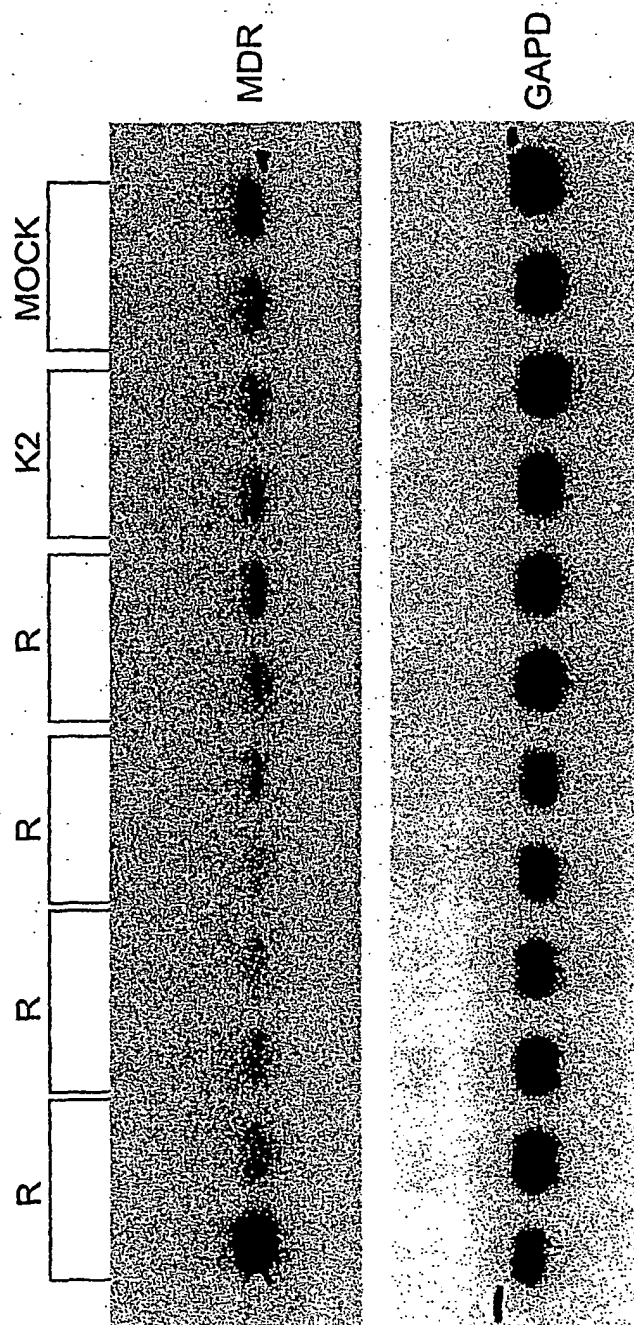


Fig. 26a

19/20

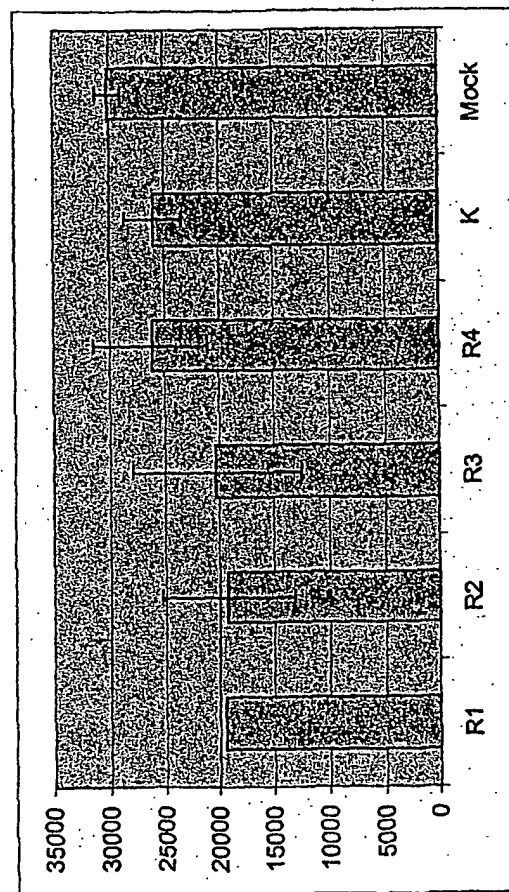


Fig. 26b

20/20

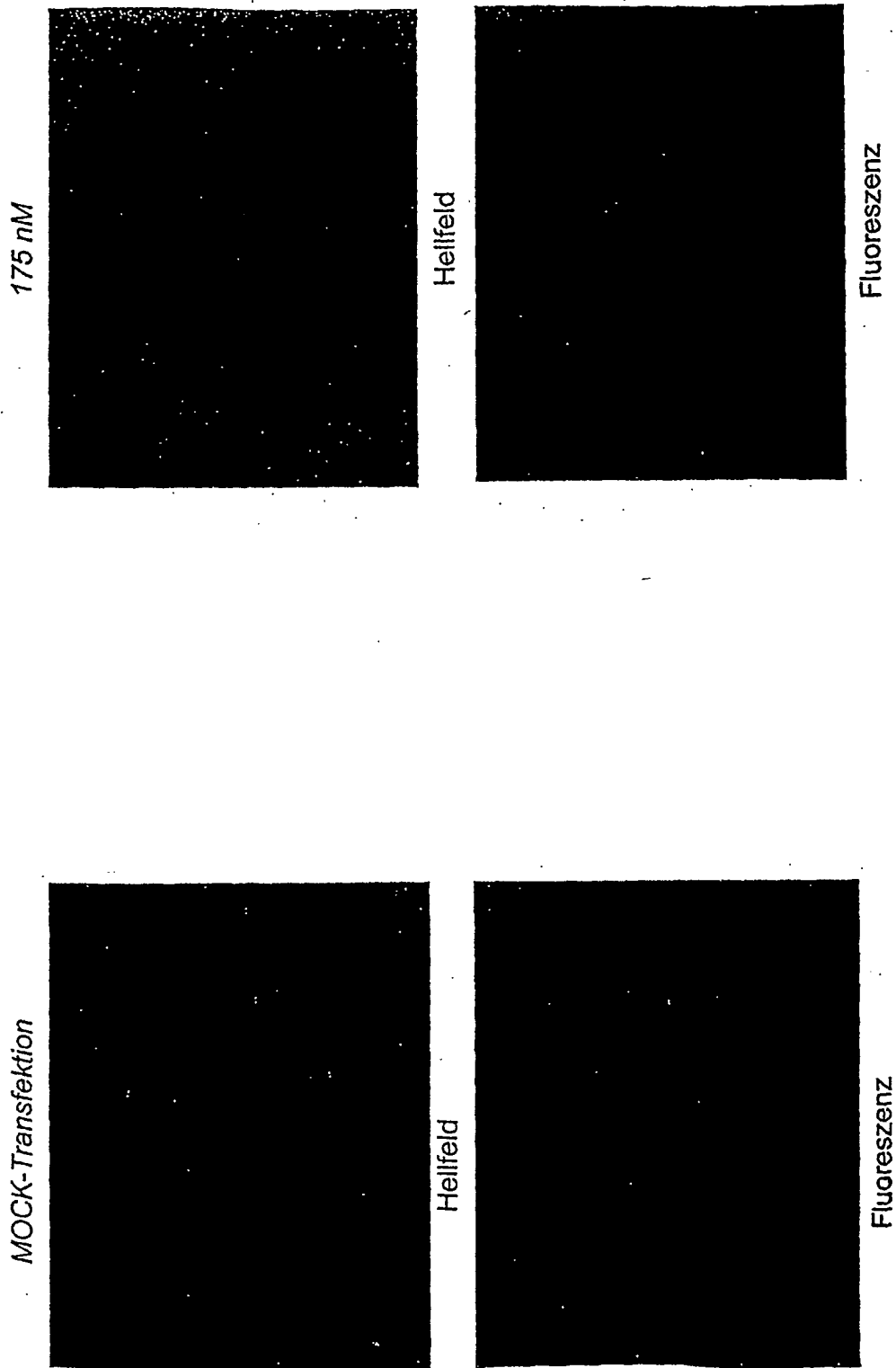


Fig. 27



## SEQUENZPROTOKOLL

&lt;110&gt; Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression  
eines Zielgens

&lt;130&gt;

10 &lt;140&gt;

&lt;141&gt;

&lt;160&gt; 142

15 &lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 2955

&lt;212&gt; DNA

20 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; Eph A1

&lt;310&gt; NM00532

25

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; ephrin A1

&lt;310&gt; NM00532

30 &lt;400&gt; 1

atggagcggc	gctggcccoct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccggggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgcca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
35 cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggettccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcaccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggttaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgctgac	ccgccgtggc	540
40 ctctacctcg	ctttccacaa	cccgggtgcc	tgtgtggccc	tgggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgtggtgt	tgggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcaggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggt	gcctgtagga	780
cggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tgttgccctg	840
45 cctagcggct	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacac	tgtgaggtgt	tcccagtgtc	agggcacagc	acaggacggg	1140
50 gggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cgggggcccg	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcatgtcaa	tggccttgaa	ccttatgccca	actacacctt	taatgtggaa	1260
gcccaaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcgggtgcc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
55 tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtacc	agatggttct	agaacccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctcccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tgggtgcagcc	1680
ttgctgcttg	ggattctcgt	tttcgggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
60 cactgtgacc	gcccaccgat	ctggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggt	1800
acctccaggc	atacgaggac	cctgcacagg	gagccttgga	ctttaccggg	aggctgggtc	1860
aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgagggacc	ctcaggctcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcacgggcca	gttttagccac	ccgcatattc	tgcactctgga	aggcgtcgtc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctggtc	cctgggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctggctgcc	2280
	agaaacatct	tggtgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtg	ctgacttttg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	accaggggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcggatc	ttcaccacag	ccagcgatgt	gtggagcttt	2460
10	gggattgtga	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggaggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccggttgc	ccccctctgt	ggactgccct	2580
	gcccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccg	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	tctgctgcca	acccccactc	cctgcggacc	2700
	attgccaaact	ttgaccccag	ggtgactcct	cgctgcccga	gcctgagtgg	ctcagatggg	2760
15	atcccgtatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gagtccatac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggctgggct	ggacaccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgcccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagtgtcgc	gcaggccggc	gggcccggagc	ggacaccgag	gccggcgctgc	aggcgtgcgg	60
	gtgtgcggga	gcccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
	gcgcaggcca	aggaagtgg	actgctggac	tttgctgcag	ctggagggga	gctcggctgg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	aggggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgaaca	gcttccctgg	tggcgccagc	tcctgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattgcgc	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgtccgt	ggggccgctc	accgcgaaag	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatcgggtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgcccagag	720
	ctgctgcagg	gcctggccca	cttcccttag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggacat	gcccgtgggtg	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tggcgagtgg	ctggtgccca	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaaggtgga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgctgggatt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttgagatgc	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggt	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgacac	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaa	1140
50	gtggagctgc	gctggacgcc	ccctcaggac	agcggggg	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgtctg	gcccagagtct	ggggaatgcg	ggccgtgtga	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgccaccagt	tgacagttag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcgaat	gcgtctcagg	cctggtaacc	1380
	agccgcagct	tccgtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagcccc	caaggtgagg	1440
55	ctggaggggc	gcagcaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcaccccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtgt	ggaagtacga	ggtcacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgcgcga	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgcaggcact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	ggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgctccccga	gggatctggc	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtgtgtcc	tgtctctgtc	gctggcagg	gttggcttct	ttatccaccg	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgccagtc	cccgaggag	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacgtgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

	ttcactaccg	agatccatcc	atcctgtgtc	actcggcaga	aggtgatcgg	agcaggagag	1980
	tttggggagg	tgtacaaggg	catgctgaag	acatcctcgg	ggaagaagga	ggtgccggtg	2040
	gccatcaaga	cgctgaaagc	cggctacaca	gagaagcagc	gagtggactt	cctcggcgag	2100
	gccggcatca	tggggccagtt	cagccaccac	aacatcatcc	gcctagaggg	cgtcatctcc	2160
5	aaatacaagc	ccatgatgat	catcactgag	tacatggaga	atggggccct	ggacaagtcc	2220
	cttcggggaga	aggatggcga	gttcagcgtg	ctgcagctgg	tggggcatgct	gcggggcatc	2280
	gcagctggca	tgaagtacct	ggccaacatg	aactatgtgc	accgtgacct	ggctgccccg	2340
	aacatcctcg	tcaacagcaa	cctggctctg	aagggtgtctg	actttggcct	gtcccgcggtg	2400
	ctggaggagc	accccgaggc	cacctacacc	accagtggcg	gcaagatccc	catccgctgg	2460
10	accgccccgg	aggccatttc	ctaccggaag	ttcacctctg	ccagcgacgt	gtggagcttt	2520
	ggcatttgtca	tgtgggaggt	gatgacctat	ggcgagcggc	cctactggga	gttgtccaac	2580
	cacgaggtga	tgaagccat	caatgatggc	ttccggctcc	ccacacccat	ggactgcccc	2640
	tcgcctcatc	accagctcat	gatgcagtgc	tggcagcagg	agcgtgcccc	ccgccccaa	2700
	ttcgctgaca	tcgtcagcat	cctggacaag	ctcattcgtg	cccctgactc	cctcaagacc	2760
15	ctggctgact	ttgacccccg	cgtgtctatc	cggctcccca	gcacgagcgg	ctcggagggg	2820
	gtgcccttcc	gcacggtgtc	cgagtggctg	gagtcctatc	agatgcagca	gtatacggag	2880
	cacttcatgg	cggccggcta	cactgccatc	gagaaggtgg	tgcagatgac	caacgcagac	2940
	atcaagagga	ttgggggtgcg	gctgccccgg	caccagaagc	gcacgccta	cagcctgctg	3000
20	ggactcaagg	accaggtgaa	cactgtgggg	atccccatct	ga		3042
	<210> 3						
	<211> 2953						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A3						
	<310> NM005233						
30	<400> 3						
	atggattgtc	agctctccat	cctcctcctt	ctcagctgct	ctgtttctga	cagcttcggg	60
	gaactgatcc	cgcagccttc	caatgaagtc	aatctactgg	attcaaaaaa	aattcaaggg	120
	gagctgggct	ggatctctta	tccatcacat	gggtgggaag	agatcagtg	tgtggatgaa	180
35	cattacacac	ccatcaggac	ttaccaggtg	tgcaatgtca	tggaccacag	tcaaaaacaat	240
	tggctgagaa	caaactgggt	ccccaggaac	tcagctcaga	agatttatgt	ggagctcaag	300
	ttactctac	gagactgcaa	tagcattcca	ttggtttttag	gaacttgcaa	ggagacattc	360
	aaactgtact	acatggagtc	tgatgatgat	catgggggtga	aatttcgaga	gcacagttt	420
	acaaagattg	acaccattgc	agctgatgaa	agtttctactc	aaatggatct	tggggaccgt	480
40	attctgaagc	tcaacactga	gattagagaa	tgaggtcctg	tcaacaagaa	gggattttat	540
	ttggcatttc	aagatgttgg	tgcttgtgtt	gccttgggtg	ctgtgagagt	atacttcaaa	600
	aagtgcccat	ttacagtga	gaatctggct	atgtttccag	acacggtacc	catggactcc	660
	cagtccctgg	tggaggttag	agggctctgt	gtcaacaatt	ctaaggagga	agatcctcca	720
	aggatgtact	gcagtacaga	aggcgaatgg	cttgtaccca	ttggcaagtg	ttcctgcaat	780
45	gctggctatg	aagaaagagg	ttttatgtgc	caagcttgct	gaccagggtt	ctacaaggca	840
	ttggatggta	atatgaagtg	tgctaagtgc	cgcctcaca	gttctactca	ggaagatgg	900
	tcaatgaact	gcaggtgtga	gaataattac	ttccgggcag	acaaagaccc	tccatccatg	960
	gcttgtaacc	gacctccatc	ttcaccaaga	aatgttatct	ctaataataa	cgagacctca	1020
	gttatcctgg	actggagttg	gcccctggac	acaggaggcc	ggaaagatgt	taccttcaac	1080
50	atcatatgta	aaaaatgtgg	gtggaatata	aaacagtgtg	agccatgcag	cccaaatgtc	1140
	cgcttctctc	ctcgacagtt	tggactcacc	aacaccacgg	tgacagtga	agacctctct	1200
	gcacatacta	actacacctt	tgagattgat	gccgttaatg	gggtgtcaga	gctgagctcc	1260
	ccaccaagac	agtttgctgc	ggtcagcatc	acaactaatc	aggctgctcc	atcacctgtc	1320
	ctgacgatta	agaaagatcg	gacctccaga	aatagcatct	ctttgtcctg	gcaagaacct	1380
55	gaacatccta	atgggatcat	attggactac	gagggtcaaat	actatgaaaa	gcaggaacaa	1440
	gaacaagtt	ataccattct	gagggcaga	ggcacaaatg	ttaccatcag	tagcctcaag	1500
	cctgacacta	tatacgtatt	gaaaatccga	gcccgaacag	ccgctggata	tgggacgaac	1560
	agccgcaagt	ttgagtttga	aactagtcca	gactctttct	ccatctctgg	tgaagtagc	1620
	caagtgggtca	tgatcgccat	ttcagcggca	gtagcaatta	ttctcctcac	tgttgtcatc	1680
60	tatgttttga	ttgggaggtt	ctgtggctat	aagtcaaaac	atggggcaga	tgaaaaaaga	1740
	cttcattttg	gcaatgggca	tttaaaactt	ccaggtctca	ggacttatgt	tgaccacat	1800
	acatatgaag	accctaccca	agctgttcat	gagtttgcca	agggaattgga	tgccaccaac	1860

	atatccattg	ataaaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggtcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcattc	gactggaagg	agttgttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgtcacagaa	2100
5	tacatggaga	atggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgccca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcattctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtgt	2280
	aagggttctg	atttcggact	ttcgcgtgtc	ctggaggatg	acccagaagc	tgcttatata	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcaggtgg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgcccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagaccaaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttctgg	accaaagcaa	tgtggatatc	tctaccttcc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagtctctgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttggtgtcac	cggtgtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
30	<310> XM002578						
	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaaccacgc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggtcagag	gggttatatt	120
	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcctccgg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
35	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggtttttacc	tggctttttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtcctgtgtg	420
	ttctataaaa	agtgtccact	cacagtcgcg	aatctggccc	agtttcctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	gctcttcctt	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatgggtgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgcctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaagcttg	caaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaagt	gcccacccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgctcccc	tgaacttgat	ttcaaatgtc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacagggtg	cggccaggac	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctgggtg	accccgacaa	gtgccgaccc	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	caccccacag	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
50	tcaccaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtca	caagatacag	tgtggcactg	1200
	gcttggctgg	aaccagatcg	gccccaatggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcggg	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaaccctct	cacttcctat	gttttccacg	tcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccggatc	1440
	attggagatg	ggctaactc	cacagtcctt	ctggtctctg	tctcgggcag	tgtgggtctg	1500
	gtggtaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggtg	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcattc	1680
60	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggagtg	ggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttcctgagt	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgaccat	1860

ccgaacatca ttcacttgga aggcgtggct actaaatgta aaccagtaat gatcataaca 1920  
 gagtacatgg agaatggctc cttggatgca ttcctcagga aaaatgatgg cagattttaca 1980  
 gtcattcagc tgggtggcat gcttcgtggc attgggtctg ggatgaagta tttatctgat 2040  
 atgagctatg tgcacgtga tctggccgca cggaacatcc tggatgaacag caacttggtc 2100  
 5 tgcaaagtgt ctgattttgg catgtcccga gtgcttgagg atgatccgga agcagcttac 2160  
 accaccaggg gtggcaagat tcctatccgg tggactgcgc cagaagcaat tgcctatcgt 2220  
 aaattcacat cagcaagtga tgtatggagc tatggaatcg ttatgtggga agtgatgtcg 2280  
 tacggggaga ggccctattg ggatatgtcc aatcaagatg tgattaaagc cattgaggaa 2340  
 ggctatcggg taccctctcc aatggactgc cccattgcgc tccaccagct gatgctagac 2400  
 10 tgctggcaga aggagaggag cgacaggcct aaatttgggc agattgtcaa catgttggac 2460  
 aaactcatcc gcaaccccaa cagcttgaag aggacagggg cggagagctc cagacctaac 2520  
 actgccttgt tggatccaag ctcccctgaa ttctctgctg tggatcagtg gggcgattgg 2580  
 ctccaggcca ttaaaatgga ccggtataag gataacttca cagctgctgg ttataccaca 2640  
 ctagaggctg tgggtcacgt gaaccaggag gacctggcaa gaattggtat cacagccatc 2700  
 15 acgcaccaga ataagatttt gagcagtgtc caggcaatgc gaacccaaat gcagcagatg 2760  
 cacggcagaa tggttcccgt ctga 2784

<210> 5  
 20 <211> 2997  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 25 <302> ephrin A7  
 <310> XM004485

<400> 5  
 30 atgggtttttc aaactcggta cccttcattg attattttat gctacatctg gctgctccgc 60  
 tttgcacaca caggggaggg gcaggctgct aaggaagtac tactgctgga ttctaaagca 120  
 caacaaacag agttggagtg gatttcctct ccacccaatg ggtgggaaga aattagtggg 180  
 ttggatgaga actatacccc gatacgaaca taccaggtgt gccaaagtcag ggagcccaac 240  
 caaaacaact ggctgcggac taactggatt tccaaaggca atgcacaaag gatttttcta 300  
 gaattgaaat tcaccctgag ggattgtaac agtcttcctg gagtactggg aacttgcaag 360  
 35 gaaacattta atttgtacta ttatgaaaca gactatgaca ctggcaggaa tataagagaa 420  
 aacctctatg taaaaataga caccattgct gcagatgaaa gttttaccca aggtgacctt 480  
 ggtgaaagaa agatgaagct taacactgag gtgagagaga ttggaccttt gtccaaaaag 540  
 ggattctatc ttgcctttca ggatgtaggg gcttgcatag ctttggtttc tgtcaaagtg 600  
 tactacaaga agtgctggtc cattattgag aacttagcta tctttccaga tacagtgact 660  
 40 ggttcagaat tttcctcttt agtcgagggt cgagggacat gtgtcagcag tgcagaggaa 720  
 gaagcggaaa acgccccag gatgcactgc agtcgagaag gagaatgggt agtgccatt 780  
 ggaaaatgta tctgcaaacg aggtaccag caaaaaggag acacttggtg accctgtggc 840  
 cgtgggttct acaagtcttc ctctcaagat cttcagtgtc ctggtgtcc aactcacagt 900  
 ttttctgata aagaaggctc ctccagatgt gaatgtgaag atgggtatta cagggtcca 960  
 45 tctgaccac catacgttgc atgcacaagg cctccatctg caccacagaa cctcattttc 1020  
 aacatcaacc aaaccacagt aagtttgga tggagtcttc ctgcagacaa tgggggaaga 1080  
 aacgatgtga cctacagaat attgtgtaag cgggtgcagtt gggagcaggg cgaatgtgtt 1140  
 ccctgtggga gtaacattgg atacatgccc cagcagactg gattagagga taactatgtc 1200  
 actgtcatgg acctgctagc ccacgctaatt tatacttttg aagttgaagc tgtaaatgga 1260  
 50 gtttctgact taagccgac ccagaggctc tttgctgctg tcagtatcac cactgggtcaa 1320  
 gcagctccct cgcaagttag tggagtaatg aaggagagag tactgcagcg gagtgtcgag 1380  
 ctttcctggc aggaaccaga gcatcccaat ggagtcacat cagaatatga aatcaagtat 1440  
 tacgagaaag atcaaaggga acggacctac tcaacagtaa aaaccaagtc tacttcagcc 1500  
 tccatttaata atctgaaacc aggaacagtg tatgttttcc agattcgggc ttttactgct 1560  
 55 gctgggttat gaaattacag tcccagactt cactgttgcta cactagagga agctacaggt 1620  
 aaaatgtttg aagctacagc tgtctccagt gaacagaatc ctgttattat cattgctgtg 1680  
 gttgctgtag ctgggacat cattttggtg ttcattggtc ttggcttcat cattgggaga 1740  
 aggcactgtg gttatagcaa agctgaccaa gaaggcagat aagagcttta ctttcatttt 1800  
 aaatttccag gcacaaaac ctacattgac cctgaaacct atgaggacct aaatagagct 1860  
 60 gtccatcaat tcgccaagga gctagatgcc tctgtatta aaattgagcg tgtgattggg 1920  
 gcaggagaa tccgtgaagt ctgcagtggc cgtttgaaac ttccagggaa aagagatgtt 1980  
 gcagtagcca taaaaaccct gaaagtgtgt tacacagaaa aacaaggag agactttttg 2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaaggggtt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcatttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	agggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatacaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tggaaattcta	gacaaaatga	ttcgaaacct	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210>	6					
20	<211>	3217					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
25	<302>	ephrin A8					
	<310>	XM001921					
	<400>	6					
	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrectrst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstrectrgn	60
30	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msansshahar	tntanmycsm	bmrnarnvnd	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmnga	tggcccccg	cggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgctcagggc	gcggcggcgg	cggccacctg	cggtgccg	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcggaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgctcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgctc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgccctgggt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttgggt	tgccggcgtc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtggtgg	720
	tccctcagc	aagcgcggt	tctacctggc	cttcaggagc	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgatctact	ataagaagt	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggtgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	cggactcgct	ctcactgggt	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcgagg	gcgagtggct	960
45	cgctggccatc	ggcaaatg	tggtcagtg	cggctacgag	gagcgggcgg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgctcctcagc	ctgcaccggg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggcccctc	ccctggacc	1260
50	agggtggcgc	agtgcacatc	cctacatg	cgctgcccgc	cgctgcccct	gggactgag	1320
	ccgtgagcag	gcagtgagg	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctgggtg	1380
	ggccagcctg	ctggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtaaatggc	gtgtccgacc	tgagcccgga	gccccgcggg	gccgtgtgtg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagccgga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tgagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcaccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggctt	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcacgtgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcaccct	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccctc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

	cacctacgag	gagccaggcc	gggcgggccg	cagtttcact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaaatca	tcggctctcg	agactccggg	gaagtctgct	acgggaggct	2160
	gcgggtgcc	gggcagcg	atgtgccgt	ggccatcaag	gccctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgctcgagg	gtgtcgtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgccggc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgccc	caacgtcctg	gttgacagca	acctggctcg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttcgcgac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggagg	2760
	gtaccgcctg	cccgcaccca	tgggctgcc	ccacgccctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccggggcg	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gctcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gcccccccc	2940
	tgcttctgct	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	ggtggcggtg	ggggcctcac	3000
	cgtgggggac	tggctggact	ccatccgcat	gggcccgtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tgggtgtacg	ctgaacgcc	caggacgtgc	gcgccttggg	3120
	catcacctc	atggggccacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgccgggcca	3180
20	gctgaccagc	accagggggc	cccgcgggca	cctctga			3217
	<210> 7						
	<211> 1497						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<308> U83508						
30	<300>						
	<302> angiopoietin 2						
	<310> U83508						
35	<400> 7						
	atgacagttt	tccttttctt	tgttttctc	gctgccattc	tgactcacat	aggggtgcagc	60
	aatcagcgcc	gaagtccaga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgtgcctaca	ctttcattct	tccagaacac	gatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
	cagtacaaca	caaacgctct	gcagagagat	gctccacacg	tggaaccgga	tttctcttcc	240
40	cagaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tgttgagacc	cagggtactaa	atcaaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtattat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaagga	agagttaggac	accttaaagg	aagagaaaag	gaaccttcaa	660
	ggcttggtta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactggagc	tgatggacac	agtccacaac	780
	cttgtcaatc	tttgcactaa	agaaggtggt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agaggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctggtt	ttaataaaaag	tggaaatctac	900
	actatttata	tttaataat	gccagaaccc	aaaaagggtg	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggaggtt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaagaggc	1020
	tgggaaggaat	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccggtg	aatattggct	ggggaatgag	1080
	tttatTTTTg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaa	1200
	tataggttgt	attttaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacggtgctg	atttcagcac	taaagatgct	gataatgaca	actgtatgtg	caaagtgtcc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtggtttgat	gcttgtggcc	cctccaatct	aatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggcccagtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga	tttttga	1497

<210> 8  
 <211> 3417  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<300>  
 <310> XM001924

10

<300>  
 <302> Tie1

<400> 8  
 atggtctggc ggggtgcccc tttcttggct cccatcctct tcttggcttc tcatgtgggc 60  
 gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggctca cggacccccca gcgcttcttc 120  
 15 ctgacttgctg tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgcgc 180  
 ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgtg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240  
 gcgcgcaacg gttcgaccca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgctg 300  
 ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctggg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360  
 aacagccctg gagccacct gcttcacagc aaggtcacac aactgtgaa caaagggtgac 420  
 20 accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480  
 aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggcg gttcctgctg 540  
 cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcattctaca gtgccactta cctggaagcc 600  
 agccccctgg gcagcgctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660  
 gggccaggct gtaccaagga gtgccagggt tgccctacat gaggtgtctg ccacgacct 720  
 25 gacggcgcaat gtgtatgcc ccctggcttc actggcacc gctgtgaaca ggccctgcaga 780  
 gagggccgct tttggcagag ctgccaggag cagtgccag gcataatcagg ctgccggggc 840  
 ctcaccttct gcctcccaga cccctatggc tgctcttgct gatctggctg gagaggaagc 900  
 cagtgccaaag aagcttgctg ccctggctat tttggggctg attgccgact ccagtgcag 960  
 tgtcagaatg gtggcacttg tgaccggttc agtgggtgtg tctgcccctc tgggtggcat 1020  
 30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccgcat cccagatcc tcaacatggc ctcaagaactg 1080  
 gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcaggga ccccttcccc 1140  
 gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200  
 attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc ccgcttggg tcttgcgagc 1260  
 agtgggttct gggagtgcg tgtgtccaca tctggcgcc aagacagccg gcgcttcaag 1320  
 35 gtcaatgtga aagtgtcccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380  
 cgccagcttg tggctcccc gctggtctcg ttctctgggg atggacccat ctccactgtc 1440  
 cgctgcact accggcccca ggacagtacc atggactggt cgaccattgt ggtggacccc 1500  
 agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tcgtgtgcag 1560  
 ctgagccggc caggggaaag aggagagggg ccctgggggc ctcaccacct catgaccaca 1620  
 40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcattgtgga aggcactgac 1680  
 cggtctgcag tgagctggtc cttgcccttg gtgcccggg cactggtggg cgacggtttc 1740  
 ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacgt ctcatcccc 1800  
 caggcccgcg ctgccctcct gacgggactc acgctggca cccactacca gctggatgtg 1860  
 cagctctacc actgcacct cctggggccg gctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920  
 45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cagccccagg cctctcaga ctccagatc 1980  
 cagctgacat ggaagcacc ggaggctctg cctgggcaa tatccaagta cgttgtggag 2040  
 gtgcagggtg ctgggggtgc aggagacca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100  
 acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgt acctcttcg catgcggggc 2160  
 50 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccacctt gggcaacggg 2220  
 ctgcaggctg agggccagc ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280  
 ctgatcctgg cgggtggtgg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgccctt 2340  
 ttaacctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cactaccag 2400  
 tcaggctcgg gcgaggagac cctcctgag ttcagctcag ggaccttgac acttaccgcg 2460  
 55 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtg tagagtggga ggacatcacc 2520  
 tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc gggcaggta tccgggcat gatcaagaag 2580  
 gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640  
 catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca cccaacatc 2700  
 atcaacctcc tgggggcctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760  
 60 ccctacggga acctgctaga tttctgcggg aaaagccggg tcctagagac tgaccagct 2820  
 tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880  
 agtgcgctg ccaatggcat gcagtaacct agtgagaagc agttcatcca cagggacctg 2940  
 gctgcccgga atgtgctggg cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000



	tctcggggag	aggaggttta	tgtgaagaag	acgatggggc	gtctccctgt	gcgctggatg	3060
	gccattgagt	ccttgaacta	cagtgtctat	accaccaaga	gtgatgtctg	gtcctttgga	3120
	gtccttcttt	gggagatagt	gagccttgga	ggtacaccct	actgtggcat	gacctgtgcc	3180
5	gagctctatg	aaaagctgcc	ccagggttac	cgcatggagc	agcctcgaaa	ctgtgacgat	3240
	gaagtgtacg	agctgatgcg	tcagtgtctg	cgggaccgtc	cctatgagcg	accccccttt	3300
	gcccgatttg	cgctacagct	aggccgcatg	ctggaagcca	ggaaggccta	tgtgaacatg	3360
	tcgctggttg	agaacttcaac	ttacgcgggc	attgatgcca	cagctgaagg	ggcctga	3417
10	<210> 9						
	<211> 3375						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> TEK						
	<310> L06139						
	<400> 9						
20	atggactctt	tagccagctt	agttctctgt	ggagtcagct	tgctcctttc	tgggaactgtg	60
	gaaggtgcc	tggacttgat	cttgatcaat	tccctacctc	ttgtatctga	tgctgaaaca	120
	tctctcacct	gcattgcctc	tgggtggcgc	ccccatgagc	ccatcaccat	aggaagggac	180
	tttgaagcct	taatgaacca	gcaccaggat	ccgctggaag	ttactcaaga	tgtgaccaga	240
25	gaatgggcta	aaaaagttgt	ttggaagaga	gaaaaggcta	gtaagatcaa	tgggtgcttat	300
	ttctgtgaag	ggcgagttcg	aggagaggca	atcaggatac	gaaccatgaa	gatgcgtcaa	360
	caagcttctt	tcctaccagc	tactttaact	atgactgtgg	acaagggaga	taacgtgaac	420
	atatctttca	aaaaggtatt	gattaaagaa	gaagatgcag	tgatttaca	aaatggttcc	480
	ttcatccatt	cagtgcctcg	gcataagta	cctgatattc	tagaagtaca	cctgcctcat	540
	gctcagcccc	aggatgctgg	agtgtactcg	gccaggata	taggagga	cctcttcacc	600
30	tcggccttca	ccaggctgat	agtccggaga	tgtgaagccc	agaagtgggg	acctgaatgc	660
	aaccatctct	gtactgcttg	tatgaacaat	ggtgtctgcc	atgaagatac	tggagaatgc	720
	atttgcctct	ctgggtttat	gggaaggacg	tgtgagaagg	cttgtgaact	gcacacgttt	780
	ggcagaactt	gtaagaaaag	gtgcagtgga	caagagggat	gcaagtctta	tgtgttctgt	840
	ctccctgacc	cctatgggtg	ttcctgtgcc	acaggctgga	aggtctgcga	gtgcaatgaa	900
35	gcataccacc	ctgggtttta	cgggccagat	tgtaagctta	ggtgcagctg	caacaatggg	960
	gagatgtgtg	atcgcttcca	aggatgtctc	tgctctccag	gatggcaggg	gctccagtgt	1020
	gagagagaag	gcataccgag	gatgacccca	aagatagtgg	atttgccaga	tcataataga	1080
	gtaaacagtg	gtaaattta	tcccatattg	aaagcttctg	gctggccgct	acctactaat	1140
	gaagaaatga	ccctggtgaa	gccggatggg	acagtgtctc	atccaaaaag	ctttaaccat	1200
40	acggatcatt	tctcagtagc	catattcaac	atcccacgga	tctctccccc	tgactcagga	1260
	gtttgggtct	gcagtgtgaa	cacagtggct	gggatgggtg	aaaagccctt	caacatttct	1320
	gttaaagtct	ttccaaagcc	cctgaatgcc	ccaaacgtga	ttgacactgg	acataacttt	1380
	gctgtcatca	acatcagctc	tgagccttac	tttggggatg	gaccaatcaa	atccaaagaa	1440
	cttctataca	aacccgttaa	tcactatgag	gcttggcaac	atattcaagt	gacaaatgag	1500
45	attgtttac	tcaactattt	ggaaacctcg	acagaatatg	aactctgtgt	gcaactggtc	1560
	cgctgtggag	agggtgggga	aggcatcct	ggacctgtga	cagcgttcac	aacagcttct	1620
	atcggactcc	ctcctccaag	aggctctaat	ctcctgccta	aaagtcagac	cactctaaat	1680
	ttgacctggc	aaccaatatt	tccaagctcg	gaagatgact	tttatgttga	agtggagaga	1740
	aggctctgtg	aaaaaagtga	tcagcagaat	attaaagttc	caggcaactt	gacttcggtg	1800
50	ctacttaaca	acttaccatc	caggagcag	tacgtgtgtc	gagctagagt	caaccacaag	1860
	gcccaggggg	aatggagtg	agatctcact	gcttggaccc	ttagtacat	ttcttctctt	1920
	caaccagaaa	acatcaagat	ttccaacatt	acacactcct	cggctgtgat	ttcttggaca	1980
	atattggatg	gctattctat	ttcttctatt	actatccgtt	acaaggttca	aggcaagaat	2040
	gaagaccagc	acgttgatgt	gaagataaag	aatgccacca	tcattcagta	tcagctcaag	2100
55	ggcctagagc	ctgaacacgc	ataccagggt	gacatttttg	cagagaacaa	catagggtca	2160
	agcaacccag	cctttctctc	tgaactgggt	accttccag	aatctcaagc	accagcggac	2220
	ctcggagggg	ggaagatg					

	gcctccaaag	atgatcacag	ggactttgca	ggagaactgg	aagttctttg	taaacttggg	2640
	caccatccaa	acatcatcaa	tctcttagga	gcatgtgaac	atcgaggcta	cttgtacctg	2700
	gccattgagt	acgcgcccc	tggaaacctt	ctggacttcc	ttcgcaagag	ccgtgtgctg	2760
	gagacggacc	cagcatttgc	cattgccaat	agcaccgcgt	ccacactgtc	ctcccagcag	2820
5	ctccttcact	tcgctgccga	cgtggcccgg	ggcatggact	acttgagcca	aaaacagttt	2880
	atccacaggg	atctggctgc	cagaaacatt	ttagttgggtg	aaaactatgt	ggcaaaaata	2940
	gcagattttg	gattgtccc	aggtcaagag	gtgtacgtga	aaaagacaat	gggaaggctc	3000
	ccagtgcgct	ggatggccat	cgagtcactg	aattacagt	tgtacacaac	caacagtgat	3060
	gtatggctct	atgggtgtgt	actatgggag	attgttagct	taggaggcac	accctactgc	3120
10	gggatgactt	gtgcagaact	ctacgagaag	ctgccccagg	gctacagact	ggagaagccc	3180
	ctgaactgtg	atgatgaggt	gtatgatcta	atgagacaat	gctggcggga	gaagccttat	3240
	gagaggccat	catttgccca	gatattgggtg	tccttaaaca	gaatgttaga	ggagcgaaag	3300
	acctacgtga	ataccacgct	ttatgagaag	tttacttatg	caggaattga	ctgttctgct	3360
15	gaagaagcgg	cctag					3375
	<210>	10					
	<211>	2409					
	<212>	DNA					
20	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<300>						
25	<302>	beta5 integrin					
	<310>	X53002					
	<400>	10					
30	ncbsncvwn	tgccgcgggg	cccggcgccg	ctgtacgcct	gcctcctggg	gctctgcgcg	60
	ctcctgcccc	ggctcgcagg	tctcaacata	tgcactagt	gaagtgccac	ctcatgtgaa	120
	gaatgtctgc	taatccaccc	aaaatgtgcc	tgggtgctcc	aagaggactt	cgggaagccc	180
	cgggtccatca	cctctcggtg	tgatctgagg	gcaaaccttg	tcaaaaatgg	ctgtggaggt	240
	gagatagaga	gcccgaccag	cagcttccat	gtcctgagga	gcctgcccct	cagcagcaag	300
	ggttcgggct	ctgcaggctg	ggacgtcatt	cagatgacac	cacaggagat	tgccgtgaac	360
35	ctccggcccc	gtgacaagac	caccttccag	ctacagggtt	gccagggtga	ggactatcct	420
	gtggacctgt	actacctgat	ggacctctcc	ctgtccatga	aggatgactt	ggacaatatc	480
	cggagcctgg	gcaccaaact	cgcggaggag	atgaggaagc	tcaccagcaa	cttccgggtg	540
	ggatttgggt	cttttgttga	taaggacatc	tctcctttct	cctacacggc	accgaggtac	600
	cagaccaatc	cgtgcattgg	ttacaagtgt	tttccaaatt	gcgtcccctc	ctttgggttc	660
40	cgccatctgc	tgcctctcac	agacagagt	gacagcttca	atgaggaagt	tcgggaacac	720
	aggggtgtccc	ggaaccgaga	tgcctctgag	gggggctttg	atgcagtact	ccaggcagcc	780
	gtctgcaagg	agaagattgg	ctggcgaaag	gatgcactgc	atttgctggt	gttcacaaca	840
	gatgatgtgc	cccacatcgc	attggatgga	aaattggggg	gcctggtgca	gccacacgat	900
	ggccagtgcc	acctgaacga	ggccaacgag	tacacagcat	ccaaccagat	ggactatcca	960
45	tccttgcct	tgcttggaga	gaaattggca	gagaacaaca	tcaacctcat	ctttgcagtg	1020
	acaaaaaacc	attatatgct	gtacaagaat	tttacagccc	tgatacctgg	aacaacggtg	1080
	gagattttag	atggagactc	caaaaatatt	attcaactga	ttattaatgc	atacaatagt	1140
	atccggtcta	aagtggagtt	gtcagctggt	gatcagcctg	aggatcttaa	tctcttcttt	1200
	actgtacact	gccaagatgg	ggtatcctat	cctgggtcaga	ggaagtgtga	gggtctgaag	1260
50	attggggaca	cggcatcttt	tgaagtatca	ttggaggccc	gaagtgttcc	cagcagacac	1320
	acggagcatg	tgtttgccct	gcggccggtg	ggattccggg	acagcctgga	ggtgggggtc	1380
	acctacaact	gcacgtgcgg	ctgcagcgtg	gggttggaac	ccaacagcgc	caggtgcaac	1440
	gggagcggga	cctatgtctg	cggcctgtgt	gagtgcagcc	ccggtacct	gggcaccagg	1500
	tgcgagtgcc	aggatgggga	gaaccagagc	gtgtaccaga	acctgtgccc	ggaggcagag	1560
55	ggcaagccac	tgtgcagcgg	gcgtggggac	tcagctgca	accagtgtct	ctgcttcgag	1620
	agcgagtttg	gcaagatcta	tgggcctttc	tgtgagtgcg	acaacttctc	ctgtgccagg	1680
	aacaagggag	tcctctgctc	aggccatggc	gagtgtcact	gcggggaatg	caagtgccat	1740
	gcagggttaca	tcggggacaa	ctgtaactgc	tcgacagaca	tcagcacatg	ccggggcaga	1800
	gatggccaga	tctgcagcga	gcgtgggcac	tgtctctgtg	ggcagtgcca	atgcacggag	1860
60	ccggggggcct	ttggggagat	gtgtgagaag	tgccccacct	gccccgatgc	atgcagcacc	1920
	aagagagatt	gcgtcgagt	cctgctgctc	cactctggga	aacctgacaa	ccagacctgc	1980
	cacagcctat	gcagggatga	ggtgatcaca	tgggtggaca	ccatcgtgaa	agatgaccag	2040

		gaggctgtgc	tatgtttcta	caaaaccgcc	aaggactgcg	tcattgatgtt	cacctatgtg	2100
		gagctcccca	gtgggaagtc	caacctgacc	gtcctcaggg	agccagagtg	tggaaacacc	2160
		cccaacgcca	tgaccatcct	cctggctgtg	gtcggtagca	tcctccttgt	tgggcttgca	2220
		ctcctggcta	tctggaagct	gcttgtcacc	atccacgacc	ggagggagtt	tgcaaagttt	2280
5		cagagcgagc	gatccagggc	ccgctatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaaagcct	2340
		atctccacgc	acactgtgga	cttcaccttc	aacaagtcca	acaaatccta	caatggcact	2400
		gtggactga						2409
10	<210>	11						
	<211>	2367						
	<212>	DNA						
	<213>	Homo sapiens						
15	<300>							
	<302>	beta3 integrin						
	<310>	NM000212						
	<400>	11						
20		atgcgagcgc	ggccgcggcc	ccggccgctc	tgggcgactg	tgctggcgct	gggggcgctg	60
		gcgggcgctg	gcgtaggagg	gcccacatc	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgccag	120
		cagtgcctgg	ctgtgagccc	catgtgtgcc	tggtgctctg	atgaggccct	gcctctgggc	180
		tcacctcgct	gtgacctgaa	ggagaatctg	ctgaaggata	actgtgcccc	agaatccatc	240
		gagttcccag	tgagtgaggg	ccgagtacta	gaggacaggg	ccctcagcga	caagggctct	300
25		ggagacagct	cccaggtcac	tcaagtcaat	ccccagagga	ttgcactccg	gctccggcca	360
		gatgattcga	agaattttct	catccaagtg	cggcagggtg	aggattaccc	tgtggacatc	420
		tactacttga	tggacctgtc	ttactccatg	aaggatgatc	tgtggagcat	ccagaacctg	480
		ggtaccaagc	tggccaccca	gatgcgaaaag	ctcaccagta	acctgcggat	tggcttcggg	540
		gcattttgtg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
30		aacccttgct	atgatatgaa	gaccacctgc	ttgcccatgt	ttggctacaa	acacgtgctg	660
		acgctaactg	accagggtgac	ccgcttcaat	gaggaagtga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
		aaccgagatg	ccccagaggg	tggtcttgat	gccatcatgc	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
		aagattggct	ggaggaatga	tgcatcccac	ttgctgggtg	ttaccactga	tgccaagact	840
		catatagcat	tggacggaag	gctggcaggg	attgtccagc	ctaatacagg	gcagtgtcat	900
35		gttggtagtg	acaatcatta	ctctgcctcc	actaccatgg	attatccctc	tttggggctg	960
		atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aatttgatct	ttgcagtga	tgaaaatgta	1020
		gtcaatctct	atcagaacta	tagtgagctc	atcccagggg	ccacagttgg	ggttctgtcc	1080
		atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	gttgatgctt	atgggaaaaa	ccgttctaaa	1140
		gtagagctgg	aagtgcgtag	cctccctgaa	gagttgtctc	tatccttcaa	tgccacctgc	1200
40		ctcaacaatg	aggtcatccc	tggcctcaag	tcttgtagtg	gactcaagat	tggagacacg	1260
		gtgagcttca	gcattgaggg	caaggtgcga	ggctgtcccc	aggagaagga	gaagtccttt	1320
		accataaagc	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatcgtcc	aggtcacctt	tgattgtgac	1380
		tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcaacaatgg	caatgggacc	1440
		tttgagtgtg	gggtatgccg	ttgtgggcct	ggctgggtgg	gatcccagtg	tgagtgtcca	1500
45		gaggaggact	atcgcccttc	ccagcaggac	gaatgcagcc	cccgggaggg	tcagcccgtc	1560
		tgcagccagc	ggggcgagtg	cctctgtggt	caatgtgtct	gccacagcag	tgactttggc	1620
		aagatcacgg	gcaagtactg	cgagtgtgac	gacttctcct	gtgtccgcta	caagggggag	1680
		atgtgtcag	gccatggcca	gtgcagctgt	ggggactgcc	tgtgtgactc	cgactggacc	1740
		ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	tgggctgctg	1800
50		tgcagcggcc	gcggcaagtg	tgaatgtggc	agctgtgtct	gtatccagcc	gggctcctat	1860
		ggggacacct	gtgagaagtg	ccccacctgc	ccagatgcct	gcacctttta	gaaagaatgt	1920
		gtggagtgtg	agaagtttga	ccgggagccc	tacatgaccg	aaaatacctg	caaccgttac	1980
		tgccgtgacg	agattgagtc	agtgaagag	cttaaggaca	ctggcaagga	tgcatggaat	2040
		tgtaacctata	agaatgagga	tgactgtgtc	gtcagattcc	agtactatga	agattctagt	2100
55		ggaaagtcca	tctgtatgtg	ggtagaagag	ccagagtgtc	ccaagggccc	tgacatcctg	2160
		gtggctcctgc	tctcagtgat	gggggcccatt	ctgctcattg	gccttgccgc	cctgtctcatc	2220
		tggaaactcc	tcatacccat	ccacgaccga	aaagaattcg	ctaaatttga	ggaagaacgc	2280
		gccagagcaa	aatgggacac	agccaacaac	ccactgtata	aagaggccac	gtctaccttc	2340
60		accaatatca	cgtaccgggg	cacttaa				2367
	<210>	12						

12/95

<211> 3147  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> alpha v intergrin  
<310> NM0022210

<400> 12  
10 atggctttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggctccc ggggctccc gcttcttctc 60  
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgcccag 120  
tactctggcc ccgagggaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttcgt gccagcgcg 180  
tcttcccggg tgtttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240  
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tggctcttcta cccgcgggtg ccagccaatt 300  
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccagggatg atccattgga atttaagtcc 360  
catcagtggg ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420  
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480  
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540  
ggacagggat tttgtcaagg aggatcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600  
20 cttgggtggc ctggttagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660  
atcgtatcta aatacgacc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720  
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgcggagat 780  
ttcaatgggt atggcataga tgactttgtt tcaggagtcc caagagcagc aaggactttg 840  
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900  
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960  
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020  
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080  
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140  
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200  
30 ggaattgttt atatcttcaa tgggaagatc acaggcttga acgcagctcc atctcaaata 1260  
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320  
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380  
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggctc tgaagtgtac 1440  
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500  
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560  
cttaatttcc aggttgaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620  
gcaactgttt tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680  
ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740  
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800  
40 acaacaggct tgcaaccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860  
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920  
gatagtgate aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980  
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040  
gctgatttca tcgggggtgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100  
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgaccttg gaaacccaat gaaggctgga 2160  
actcaactct tagctggtct tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220  
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag ccagattgta 2280  
tctcaciaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taaggaggat ctcgagtcct 2340  
gatcatatct ttcttcgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400  
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gactgtgaga acaatgggcc aagttcattc 2460  
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tacaatatata ataataacac tctgttgtat 2520  
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580  
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaca actgaaaaga atgacacggg tgcggggcaa 2640  
ggtgagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700  
55 actttgggtt gtggagtgtc tcagtgttgg aagattgtct gccaaagttg gagattagac 2760  
agaggaaaga gtgcaatctt gtacgtaaa tcatctactgt ggactgagac ttttatgaat 2820  
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880  
tttccttata agaactctcc aattgaggat atcaccaact ccacattggg taccactaat 2940  
gtcacctggg gcatctagcc agcgcctatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000  
60 gttctagcag gattgttgc actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060  
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120  
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

5 <210> 13  
 <211> 402  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)  
 10 <310> AF000177  
  
 <400> 13  
 atgaactata tgccctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcactttggtt 60  
 15 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120  
 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180  
 cgagggattt ttgtggctcag aggagaaaat gtggctctac taggagaaat agacttggaa 240  
 aaggagagt acacaccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300  
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360  
 20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402  
  
 <210> 14  
 <211> 1923  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> c-myb  
 <310> NM005375  
 30  
 <400> 14  
 atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgaagc aggatgatga ggactttgag 60  
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120  
 35 acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180  
 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240  
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccac agaagaagat 300  
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360  
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420  
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttattttacca ggcacacaag 480  
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540  
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaagggtc aacaggaagg ttatctgcag 600  
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660  
 atgggttttg ctcagggtcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gcccactgtt 720  
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780  
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840  
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900  
 ctctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960  
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020  
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080  
 50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctcgc ccagcaagggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140  
 accattcttg ataattgtaa gaacctctta gaatttgcag aaactctcca atttatagat 1200  
 tctttcttaa acacttccag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260  
 tccaccccc tcattggtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320  
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccaccag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380  
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440  
 tacggtcccc tgaagatgct acctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500  
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560  
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatttccaa ctgataaatc agggaaacttc 1620  
 ttctgctcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680  
 60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740  
 gatgaagaca atgttctcaa agcattttaca gtacctaaaa acagggtccct ggcgagcccc 1800  
 ttgcagcctt gtgacgtac ctgggaacct gcctcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctgggtcatg 1920  
tga 1923

5 <210> 15  
<211> 544  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> c-myc  
<310> J00120

15 <400> 15  
gacccccgag ctgtgtgtgt cgcggccgcc accgccgggc cccggccgtc cctgggtccc 60  
ctcctgcctc gagaaggcca gggcttctca gaggtctggc gggaaaaaga acggagggag 120  
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180  
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg cgggctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240  
agctgcgctg cgggcgtcct gggaaggag atccggagcg aatagggggc ttgcgctctg 300  
20 gccagccct cccgctgac cccagccag cgggtccgca cccttgccgc atccacgaaa 360  
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacacc gagcaaggac 420  
gcgactctcc cgacgcgggg aggtctattct gccattttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480  
caggacccgc ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540  
gtag 544

25 <210> 16  
<211> 618  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ephrin-A1  
<310> NM004428

35 <400> 16  
atggagtcc tctgggccc tctcttgggt ctgtgtgtgca gtctggccgc tgctgatcgc 60  
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120  
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180  
40 gacgttgcca tggagcagta catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240  
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcacc ggcccagtgc caagcatggc 300  
ccggaagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagtgc 360  
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420  
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcttcaggc ccatgtcaat 480  
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540  
cacagtgtctg cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgtctct tccacttctg 600  
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17  
<211> 642  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <400> 17  
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgtctcc tgctgtttacc gctgcgcgcg 60  
ccgcccttcg cgcgcgccga ggacgccgcc cgcgccaaact cggaccgcta cgccgtctac 120  
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180  
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgcgtg 240  
60 ccgccggccg agcgcagtga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300  
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360  
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgcccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc cccggccacga gtattactac atctctgccca cgcctcccaa tgctgtggac 480  
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540  
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600  
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

5

<210> 18  
 <211> 717  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10

<300>  
 <302> ephrin-A3  
 <310> XM001787

15

<400> 18  
 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60  
 ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120  
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180  
 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240  
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300  
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360  
 aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420  
 ggccacgagt actactacat ctccacgcc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480  
 atgaagggtg tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540  
 ctccccaggt tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600  
 gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660  
 cacctgcccc tggccgtggg catcgcttc ttcctcatga cgttcttggc ctccctag 717

20

25

30

<210> 19  
 <211> 606  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35

<300>  
 <302> ephrin-A3  
 <310> XM001784

40

<400> 19  
 atgcggctgc tgcccctgct ggcgactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccccctctg 60  
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacct caggttgctt 120  
 cgaggagacg ccgtgggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180  
 tacgaaggcc caggggcccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240  
 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300  
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360  
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgcccac tccagagagt 420  
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480  
 gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540  
 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttctct tctgcgaatt 600  
 ctgtga 606

45

50

55

<210> 20  
 <211> 687  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60

<300>  
 <302> ephrin-A5  
 <310> NM001962

<400> 20							
	atgtttgcacg	tggagatggt	gacgctgggtg	tttctgggtgc	tctggatgtg	tgtgttcagc	60
	caggaccccg	gctccaaggc	cgctcgccgac	cgctacgctg	tctactggaa	cagcagcaac	120
5	cccagattcc	agaggggtga	ctaccatatt	gatgtctgta	tcaatgacta	cctggatgtt	180
	ttctgccctc	actatgagga	ctccgtccca	gaagataaga	ctgagcgcta	tgtcctctac	240
	atggtgaact	ttgatggcta	cagtgcctgc	gaccacactt	ccaaagggtt	caagagatgg	300
	gaatgtaacc	ggcctcactc	tccaaatgga	ccgctgaagt	tctctgaaaa	attccagctc	360
	ttcactccct	tttctctagg	atttgaattc	aggccaggcc	gagaatattt	ctacatctcc	420
	tctgcaatcc	cagataatgg	aagaaggtcc	tgtctaaagc	tcaaagtctt	tgtgagacca	480
10	acaaatagct	gtatgaaaac	tataggtgtt	catgatcgtg	ttttcgatgt	taacgcacaa	540
	gtagaaaatt	cattagaacc	agcagatgac	accgtacatg	agtcagccga	gccatcccgc	600
	ggcgagaacg	cggcacaaac	accaaggata	cccagccgcc	ttttggcaat	cctactgttc	660
	ctcctggcga	tgcttttgac	atttatag				687
<210> 21							
<211> 2955							
<212> DNA							
<213> Homo sapiens							
<400> 21							
	atggcccttg	attatctact	actgctcctc	ctggcatccg	cagtggctgc	gatggaagaa	60
	acgttaaatg	acaccagaac	ggctactgca	gagctgggtc	ggacggccaa	tcctgcgtcc	120
25	gggtgggaag	aagtcagtgg	ctacgatgaa	aacctgaaca	ccatccgcac	ctaccagggtg	180
	tgcaatgtct	tcgagcccaa	ccagaacaat	tggctgctca	ccaccttcac	caaccggcgg	240
	ggggcccatc	gcactctacac	agagatgcgc	ttcactgtga	gagactgcag	cagcctccct	300
	aatgtcccag	gatcctgcaa	ggagaccttc	aacttgtatt	actatgagac	tgactctgtc	360
	attgccacca	agaagtcagc	cttctggctc	gaggccccct	acctcaaagt	agacaccatt	420
	gctgcagatg	agagcttctc	ccagggtggac	tttgggggaa	ggctgatgaa	ggtaaacaca	480
30	gaagtcagga	gctttgggccc	tcttactcgg	aatgggtttt	acctcgcttt	tcaggattat	540
	ggagcctgta	tgtctcttct	ttctgtccgt	gtcttcttca	aaaagtgtcc	cagcattgtg	600
	caaaattttg	cagtgtttcc	agagactatg	acaggggcag	agagcacatc	tctgggtgatt	660
	gctcggggga	catgcatccc	caacgcagag	gaagtggacg	tgcccatcaa	actctactgc	720
	aacgggggatg	gggaatggat	ggtgcctatt	gggcgatgca	cctgcaagcc	tggctatgag	780
35	cctgagaaca	gcgtggcatg	caaggcttgc	cctgcaggga	cattcaaggc	cagccaggaa	840
	gctgaaggct	gctcccactg	cccctccaac	agccgctccc	ctgcagaggc	gtctcccatc	900
	tgacactgtc	ggaccggtta	ttaccgagcg	gactttgacc	ctccagaagt	ggcatgcact	960
	agcgtcccat	caggtccccc	caatgtttatc	tccatcgtca	atgagacgtc	catcattctg	1020
	gagtggcacc	ctccaaggga	gacaggtggg	cgggatgatg	tgacctacaa	catcatctgc	1080
40	aaaaagtgcc	gggcagaccg	ccggagctgc	tcccgtctgtg	acgacaatgt	ggagtttgtg	1140
	cccaggcagc	tgggcctgac	ggagtgccgc	gtctccatca	gcagcctgtg	ggccacacac	1200
	cctacacctt	ttgacatcca	ggccatcaat	ggagtctcca	gcaagagtcc	cttcccccca	1260
	cagcacgtct	ctgtcaacat	caccacaaac	caagccgccc	cctccaccgt	tcccatcatg	1320
	caccaagtca	gtgccactat	gaggagcatc	accttgtcat	ggccacagcc	ggagcagccc	1380
45	aatggcatca	tcctggacta	tgagatccgg	tactatgaga	aggaacacaa	tgagttcaac	1440
	tcctccatgg	ccaggagtca	gaccaacaca	gcaaggattg	atgggctgcg	gcctggcatg	1500
	gtatatgtgg	tacaggtgcg	tgcccgcact	ggtgctggct	acggcaagtt	cagtggcaag	1560
	atgtgcttcc	agactctgac	tgacgatgat	tacaagtcag	agctgaggga	gcagctgccc	1620
	ctgattgctg	gctcggcagc	ggccgggggtc	gtgttcgttg	tgtccttggg	ggccatctct	1680
50	atcgctctgta	gcaggaaaacg	ggcttatagc	aaagaggctg	tgtacagcga	taagctccag	1740
	cattacagca	caggccgagg	ctccccaggg	atgaagatct	acattgaccc	cttactttat	1800
	gaggatocca	acgaagctgt	ccgggagttt	gccaaggaga	ttgatgtatc	ttttgtgaaa	1860
	attgaagagg	tcactcgagc	aggggagttt	ggagaagtgt	acaaggggcg	tttgaactcg	1920
	ccaggcaaga	gggaaatcta	cgtggccatc	aagaccctga	aggcagggtg	ctcggagaag	1980
55	cagcgctcgg	actttctgag	tgaggcgagc	atcatgggcc	agttcgacca	tcctaaccatc	2040
	attcgctcgg	agggtgtggg	caccaagagt	cggcctgtca	tgatcatcac	agagttcatg	2100
	gagaatgggtg	cattggattc	tttctcagg	caaaatgacg	ggcagttcac	cgtgatccag	2160
	cttgtgggta	tgctcagggg	catcgctgct	ggcatgaagt	acctggctga	gatgaattat	2220
	gtgcatcggg	acctggctgc	taggaacatt	ctgggtcaaca	gtaacctggg	gtgcaagggtg	2280
60	tcgcactttg	gcatctcccg	ctacctccag	catgacacct	cagatcccac	ctacaccagc	2340
	tccttggggag	ggaagatccc	tgtgagatgg	acagctccag	aggccatcgc	ctaccgcaag	2400
	ttcacttccag	ccagcgacgt	ttggagctat	gggatcgtca	tgtgggaagt	catgtcattt	2460



ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520  
 taccggctgc cccaccccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580  
 .tggcagaagg accggaacag ccggcccg tttgcgga ttgtcaacac ctagataag 2640  
 atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700  
 5 cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760  
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttcctca ctgctggctt cacctccctc 2820  
 cagctggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880  
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940  
 acggcaatgg catga 2955  
 10  
 <210> 22  
 <211> 3168  
 <212> DNA  
 15 <213> Homo sapiens  
 <400> 22  
 atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60  
 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcaccccca 120  
 20 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180  
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcg 240  
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300  
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360  
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420  
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480  
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540  
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg ccccgcgcatc 600  
 atccagaatg gcgccatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660  
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacctat caagctctac 720  
 30 tgtaacgggg accgagagtg gctgggtgcc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780  
 gaggccgttg agaatggcac cgtctgccga ggttgtccat ctgggacttt caaggccaac 840  
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggccc 900  
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccccct ggacatgccc 960  
 tgcaaacca tccccccgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020  
 35 atgtggagtg ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080  
 atctgcaaga gctgtggctc gggccgggggt gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140  
 tacgaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200  
 cacaccagtg acaccttcca gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260  
 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320  
 40 atcatgcac aggtgagccg caccgtggac agcatatccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380  
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440  
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500  
 ggcgcgatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560  
 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620  
 45 ttgccactca tcatcggtc ctoggcgct ggccctggct tctcatttgc tgtggtgtc 1680  
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740  
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800  
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860  
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttgccg aggtctgcag tggccacctg 1920  
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980  
 gagaagcagc gccgggactt cctgacgaa gctccatca tgggccaagt cgaccatccc 2040  
 aacgtcatcc acctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcccgag 2100  
 ttcattggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160  
 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220  
 55 aactatgttc acctgacct ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc 2280  
 aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttt cttagaggac atacctcaga ccccactac 2340  
 accagtgtccc tgggcggaat gatccccatc cgctggacag ccccggaagc catccagtac 2400  
 cggaagtcca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460  
 tcctatgggg agcgcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataaa tgccattgag 2520  
 60 caggactatc ggtgtccacc gcccatggag tccccgagcg ccctgcacca actcatgctg 2580  
 gactgttggc agaaggaccg caaccacgg ccgaagtctg gccaattgt caacacgcta 2640  
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtcctg	tggagggcca	gccactcgcc	aggaggccac	gggccacggg	aagaaccaag	3000
	cgggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccgcc	tcgcccgccg	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgtctgtgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgc	gctgcccggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtgg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccagggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggcttcgca	cggggttcat	ctggcggcgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagctttctc	gcggctggat	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcagc	540
	tttggggcac	tttccaaggc	tggctttctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcttgcag	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agaccctcac	tggggcgagg	cccacctcgc	tggctcattgc	tcctggcacc	720
	tgcatcccta	acgcgctgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggtatg	tgccctgtggg	tgccctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaaag	840
	gagtcccagt	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggccc	900
	tgccctcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcccaga	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgctca	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggg	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggcgg	tgaatatcac	cacaaaccag	gctgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgccctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccaggctc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtgggtcat	cgctatcgtc	1740
	tgccctcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgctcctg	gaatgaaggt	ttatatgtac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgagggt	1860
	gttcgggagt	ttgccaaagga	gatcgacgtg	tcctgctgca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaaat	ttgggggaagt	gtgccgtggg	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagagggtg	1980
50	tttggtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggg	tacaccgaga	ggcagcgggc	ggacttcccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	caccccaata	taatccgggt	cgagggcggtg	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcctc	actgagttca	tggaaaactg	cgccctggac	2160
	tccttctctc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggtcatcc	agctgggtggg	catgttgctg	2220
	ggcatttgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctgggt	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaaag	tctcagactt	tggcctctctc	2340
	cgcttctctg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccatccgct	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgtat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccgggt	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgtgggact	gctgggtgctg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gaattgcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatctgccc	2700
	agcctcaagg	tcattgcccag	cgctcagtct	ggcatgtcac	agccctcctc	ggaccgcagc	2760

	gtcccagatt	acacaaacctt	cacgacagtt	ggtgattggc	tggatgccat	caagatgggg	2820
	cggtacaagg	agagcttcgt	cagtgcgggg	tttgcattctt	ttgacctggt	ggcccagatg	2880
	acggcagaag	acctgctccg	tattgggggtc	accctggccg	gccaccagaa	gaagatcctg	2940
5	agcagtatcc	aggacatgcg	gctgcagatg	aaccagacgc	tgcctgtgca	ggtctga	2997
	<210> 24						
	<211> 2964						
	<212> DNA						
10	<213> Homo sapiens						
	<400> 24						
	atggagctcc	gggtgctgct	ctgctgggct	tcgttggccg	cagcttttga	agagaccttg	60
	ctgaacacaa	aattggaaac	tgctgatctg	aagtgggtga	cattccctca	ggtggacggg	120
15	cagtgggagg	aactgagcgg	cctggatgag	gaacagcaca	gcgtgcgcac	ctacgaagtg	180
	tgtgaagtgc	agcgtgcccc	gggccaggcc	cactggcttc	gcacagggtg	ggtcccacgg	240
	cggggcgccg	tcacagtgta	cgccacgctg	cgcttcacca	tgtcagagtg	cctgtccctg	300
	cctcgggctg	ggcgctcctg	caaggagacc	ttcaccgtct	tctactatga	gagcgatgcg	360
	gacacggcca	cggccctcac	gccagcctgg	atggagaacc	cctacatcaa	ggtggacacg	420
20	gtggcccgcg	agcatctcac	ccggaagcgc	cctggggccg	aggccaccgg	gaagggtgaat	480
	gtcaagacgc	tgcgtctggg	accgctcagc	aaggctggct	tctacctggc	cttccaggac	540
	caggggtgct	gcatggccct	gctatccctg	cacctcttct	acaaaaagtg	cgcccagctg	600
	actgtgaacc	tgactcgatt	cccggagact	gtgcctcggg	agctgggtgt	gcccgtggcc	660
	ggtagctgcg	tgggtggatg	cgctccccgc	cctggcccca	gccccagcct	ctactgccgt	720
25	gaggatggcc	agtgggcccga	acagccggct	acgggctgca	gctgtgctcc	gggggttcgag	780
	gcagctgagg	ggaacaccaa	gtgccgagcc	tgtgccagag	gcaccttcaa	gccccctgtca	840
	ggagaagggt	cctgccagcc	atgccagcc	aatagccact	ctaaccacat	tggatctgcc	900
	gtctgccagt	gccgcgtcgg	ggacttccgg	gcacgcacag	acccccgggg	tgcacctgac	960
	accacccctc	cttcggctcc	gcggagcgtg	gtttccccgc	tgaacggctc	ctccctgcac	1020
30	ctggaatgga	gtgccccctt	ggagtctggt	ggccgagagg	acctcaccta	cgccctccgc	1080
	tgccgggagt	gccgaccggg	aggctcctgt	gcgcctcgcg	ggggagacct	gacttttgac	1140
	cccggccccc	gggacctggt	ggagccctgg	gtgggtggct	gaggggtacg	tccggacttc	1200
	acctatacct	tggagtcac	tgcatgaa	ggggatccct	ccttagccac	ggggcccgtc	1260
	ccatttgagc	ctgtcaatgt	caccactgac	cgagaggtag	ctcctgcagt	gtctgacatc	1320
35	cgggtgacgc	ggtcctcacc	cagcagcttg	agcctggcct	gggtgttcc	ccgggcaccc	1380
	agtggggcgt	ggctggacta	cgaggtcaaa	taccatgaga	agggcgccga	gggtcccagc	1440
	agcgtgcggt	tcctgaagac	gtcagaaaac	cgggcagagc	tgcgggggct	gaagcgggga	1500
	gccagctacc	tgggtgcagg	acgggcgcgc	tctgaggccg	gctacgggcc	cttcggccag	1560
	gaacatcaca	cccagaccca	actggatgag	agcgagggct	ggcgggagca	gctggccctg	1620
40	attgcgggca	cggcagtcgt	gggtgtggct	ctggctcctg	tggctcattgt	ggtcgcagtt	1680
	ctctgcctca	ggaagcagag	caatgggaga	gaagcagaat	attcggacaa	acacggacag	1740
	tatctcatcg	gacatggtac	taaggtctac	atcgaccctt	tacttatga	agacccta	1800
	gaggctgtga	gggaatttgc	aaaagagatc	gatgtctcct	acgtcaagat	tgaagaggtg	1860
	attggtgcag	gtgagtttgg	cgaggtgtgc	cgggggcggc	tcaaggcccc	aggggaagaag	1920
45	gagagctgtg	tggcaatcaa	gacctgaag	gggtggctaca	cggagcggca	gcggcggtgag	1980
	tttctgagcg	aggcctccat	catgggcccag	ttcgagcacc	ccaatatcat	ccgcctggag	2040
	ggcgtgggtca	ccaacagcat	gcccgtcatg	attctcacag	agttcatgga	gaacggcgcc	2100
	ctggactcct	tcctgcggct	aaacgacgga	cagttcacag	tcatccagct	cgtgggcatg	2160
	ctgcggggca	tcgcctcggg	catgcggtac	cttgccgaga	tgagctacgt	ccaccgagac	2220
50	ctggctgtgc	gccaacatcct	agtcaacagc	aacctcgtct	gcaaagtgtc	tgactttggc	2280
	ctttcccgat	tcctggagga	gaactcttcc	gatcccacct	acacgagctc	cctgggagga	2340
	aagattccca	tccgatggac	tgcgccggag	gccattgcct	tccggaagtt	cacttccgcc	2400
	agtgatgcct	ggagttacgg	gattgtgatg	tgggaggtga	tgtcatttgg	ggagaggccg	2460
	tactgggaca	tgagcaatca	ggacgtgatc	aatgccattg	aacaggacta	ccggctgccc	2520
55	ccgccccag	actgtcccac	ctccctccac	agctcatgac	tggactgttg	gcagaagaaa	2580
	cggaaatgcc	ggccccgctt	ccccaggtg	gtcagcgccc	tggacaagat	gatccggaac	2640
	cccgcagcc	tcaaaatcgt	ggcccgggag	aatggcgggg	cctcacaccc	tctcctggac	2700
	cagcggcagc	ctcactactc	agcttttggc	tctgtgggcg	agtggcttcg	ggcatcaaaa	2760
	atgggaagat	acgaagcccg	tttcgcagcc	gctggctttg	gctccttcga	gctgggtcagc	2820
60	cagatctctg	ctgaggacct	gctccgaatc	tgagtcactc	tggcgggaca	ccagaagaaa	2880
	atcttggtcca	gtgtccagca	catgaagtcc	caggccaagc	cgggaacccc	gggtgggaca	2940
	ggaggaccgg	ccccgcagta	ctga				2964

5 <210> 25  
 <211> 1041  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> ephrin-B1  
 10 <310> NM004429  
  
 <400> 25  
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60  
 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120  
 15 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggcttg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180  
 gacatcatct gccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240  
 gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300  
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360  
 tacatgggcc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420  
 20 agcctggagg ggctggaaaa cggggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480  
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540  
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600  
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660  
 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720  
 25 ttgcgcgctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780  
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840  
 tcgctcagta ccttgcccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900  
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggt 960  
 agtgggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccgggc 1020  
 30 aacatctact acaaggctctg a 1041  
  
 <210> 26  
 <211> 1002  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
  
 <400> 26  
 40 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60  
 agaactgcga ttcccaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaaactcc 120  
 aaatttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180  
 atttgcccc aagtggactc taaaactgtt ggcagtatg aatattataa agtttatatg 240  
 45 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300  
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360  
 ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420  
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480  
 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540  
 50 agacgtccag aactagaagc tggtaaaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600  
 aaaccaaatac caggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660  
 ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcacatc cttcatcgtc 720  
 atcatcatca cgctggtggt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780  
 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccaagcg cagcggcaac 840  
 55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900  
 tgccctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cggtgtacat cgtccaggag 960  
 atgcccccg c agagcccggc gaacatttac tacaaggctc ga 1002  
  
 60 <210> 27  
 <211> 1023  
 <212> DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 27

```

5  atggggccccc cccattcttg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
   gtttttggggc tgggtgtctg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggcgaataag 120
   aggttccagg cagaggggtg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
   ctctgcccc gggcccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
   ctgtacctgg taggggggtg tcagggccgg cgctgtgagg caccacctgc cccaaacctc 300
   cttctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagtccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
   tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
   atgaagggtg ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
   gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
   gagaacctgc caggtgaccc caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctcg 660
15 cccctccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggtggcgct gctcttgctg 720
   ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcgagac ggcgggcca gccttcggag 780
   agtcgccacc ctggtcctgg ctccctcggg aggggagggt ctctgggcct ggggggtgga 840
   ggtgggatgg gacctcggga ggtgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
   ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtg ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
   tga                                     1023

```

&lt;210&gt; 28

25 &lt;211&gt; 3399

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

30 &lt;302&gt; telomerase reverse transcriptase

&lt;310&gt; AF015950

&lt;400&gt; 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
   gtgctgcccg tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctgggtgcag 120
   cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggccaggt gcctgggtgt cgtgccctgg 180
   gacgcacggc cgcctccgcg cgcctccctc ttccgcaggt tgctctgcct gaaggagctg 240
   gtggcccagag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcga agaactgtct ggccttcggc 300
   ttgcgcgtgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccagag ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgtg ggggctgctg 420
   ctgcgcgcgc tgggacgaga cgtgctggtt cacctgctgg cactgtgcgc gctctttgtg 480
   ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgcgggcgcg cgctgtacca gctcggcgct 540
   gccactcagg cccggcccc cccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
   cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
   ggcgtgccc ctgagccgga gcggacgcc gttgggcagg ggtcctgggc ccacccgggc 780
   aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
   gaagccacct ctttgagggt tgcgtctctt ggcacgcgc actcccacc atcgtgggc 900
   cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cactccctg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
   ctgcggccct ccttctact cagctctctg aggccagcc tgactggcg tcggaggctc 1080
   gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
   cgctgcccc agcgtactg gcaaagtgcg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
   gcgcagtgcc cctacggggt gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc cgggagaa cccagggt ctgtggcggc ccccgaggag 1320
   gaggacacag accccgctc cctggtgcag ctgctccgc agcacagcag cccctggcag 1380
   gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggtggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
   aggcaaacg aacgcgcct cctcaggaa accaagaagt tcactctcct ggggaagcat 1500
   gccaaactc cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggtc 1560
60 cgcaggagcc caggggttg ctgtgttcg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
   ctggccaagt tcctgcactg gctgactgc gtgactgcg tcgagctgct caggtctttc 1680
   ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct tttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgaggag 1800  
ctgtcggaaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860  
ctccgcttca tccccaagcc tgacgggctg cgcccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920  
ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgctc tcacctcgag ggtgaaggca 1980  
ctgttcagcg tgctcaacta cgagcggggcg cggcgcgccg gcctcctggg cgcctctgtg 2040  
ctgggctcgg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcgggccag 2100  
gacctgcgcg ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160  
ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220  
gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280  
10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagttcgt ggctcacctg 2340  
caggagacca gccgcgtgag ggatgccgtc gtcacagagc agagctcctc cctgaatgag 2400  
gccagcagtg ccctcttcga cgtcttctta cgcttcctgt gccaccacgc cgtgcgcatc 2460  
aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520  
ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580  
15 gggctgctcc tgcgttttgt ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640  
aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700  
cggaagacag tggatgaact ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760  
cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820  
gaggtgcaga ggcactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880  
20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940  
aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000  
atctacaaga tcctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060  
tttcatcagc aagtttgga gaaacccaca ttttctctgc cgtcatctc tgacacggcg 3120  
tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgctggg ggccaaggcg 3180  
25 gccgcgggcc ctctgcctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240  
aagctgactc gacaccgtgt cactacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300  
acgcagctga gtcggaagct cccggggagc acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360  
ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29  
<211> 567  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

35 <300>  
<302> K-ras  
<310> M54968

40 <400> 29  
atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60  
atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac 120  
aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcaggt 180  
45 caagaggagt acagtgaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240  
gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300  
aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360  
ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaattcct 420  
tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480  
cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540  
50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgttaa 567

55 <210> 30  
<211> 3840  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

60 <300>  
<302> mdr-1  
<310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagtgtgat	atgggtggtg	gaactttggc	tgccatcatc	180
5	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtggttggag	aatgacaga	tatctttgca	240
	aatgcaggaa	atttgaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtgga	360
	attggtgctg	gggtgctggt	tgctgcttac	attcaggttt	cattttggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tgttggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcatttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttgaggaca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatct	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gctttttagt	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggctcgaacc	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagttca	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacaga	ggggatgggc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcatgtgt	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatgac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcaggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaattgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttggttggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgac	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaaatta	ttctttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttggtttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	taccatcat	tgcaatagca	ggagtgtgtg	aatgaaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tggaaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	catataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgttagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggt	ccatggcgtg	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccatcat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgcc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgggtccag	3240
55	ctcctggagc	ggtttctacga	ccccttgcca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	ccactgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatag	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtggtggtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780  
gcacagaaaag gcatctatatt ttcaatgggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31  
<211> 1318  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)  
<310> XM009232

<400> 31  
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60  
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120  
ctgggacagg acctctgcag gaccacgatc gtgcgcttgt gggagaagagg agaagagctg 180  
gagctgggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240  
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300  
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctogaatg catttcctgt 360  
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420  
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggatgaaga agggcgcca 480  
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttccc gctgcccggg ctccaatggt 540  
ttccacaaca acgacacctt ccacttccgt aaatgctgca acaccaccaa atgcaacgag 600  
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660  
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720  
atgaatcaat gtctggttagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780  
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840  
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900  
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960  
ctgctaataga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020  
cctctctgcc ctggctggat cggggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080  
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140  
ctatgaaaac agctatctca caaagttgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggagggaaggc 1200  
35 cgtgggccaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgtgtgtgt 1260  
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

40 <210> 32  
<211> 636  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

45 <300>  
<302> Bak  
<310> U16811

<400> 32  
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60  
tctgcttctg aggagcagg agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120  
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180  
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240  
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttec agaccatgtt gcagcacctg 300  
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360  
55 agtggcatca attggggccg tgtgggtggc cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420  
cagctctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgacccgctt cgtggctgac 480  
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540  
ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600  
60 ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33



<211> 579  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5 <300>  
 <302> Bax alpha  
 <310> L22473

<400> 33  
 10 atggacgggt ccgggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180  
 gagggtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300  
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360  
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480  
 ctccctctct actttgggac gccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcggggagt 540  
 ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20  
 <210> 34  
 <211> 657  
 <212> DNA  
 25 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> Bax beta  
 <310> L22474

30 <400> 34  
 atggacgggt ccgggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180  
 35 gagggtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360  
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420  
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480  
 40 ctccctcaagc ctccctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540  
 ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600  
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt ttctcttacg tgtctga 657

45 <210> 35  
 <211> 432  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <300>  
 <302> Bax delta  
 <310> U19599

<400> 35  
 55 atggacgggt ccgggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgccg tggacacaga ctccccccga 120  
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180  
 gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggtg 240  
 ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tcttccggga gcggctgttg 300  
 60 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggcctcctct cctactttgg gacgcccacg 360  
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcgagg gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420  
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36  
 <211> 495  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> Bax epsolin  
 10 <310> AF007826  
  
 <400> 36  
 atggacgggt cccgggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60  
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120  
 15 gaggcacccg agctggccct ggacccggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180  
 gagtgtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240  
 gccgccgtgg acacagactc ccccagagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300  
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360  
 gtgctcaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420  
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480  
 aggtgccgga actga 495  
  
 <210> 37  
 25 <211> 582  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 30 <302> bcl-w  
 <310> U59747  
  
 <400> 37  
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctcttg tggcagactt tgtaggttat 60  
 35 aagctgaggc agaagggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120  
 ccgctgcacc aagccatgag ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgaccc 180  
 ttctctgatc tggcggctca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240  
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300  
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggga 360  
 40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggttgactg gatccacagc 420  
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480  
 cgtctgcggg aggggaactg ggcctcagtg aggacagtg tgacgggggc cgtggcactg 540  
 gggcccttg taaactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582  
  
 45 <210> 38  
 <211> 2481  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
  
 50 <300>  
 <302> HIF-alpha  
 <310> U22431  
  
 55 <400> 38  
 atggagggcg cccggcggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60  
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120  
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatac ttgataaggc ctctgtgatg 180  
 aggcttacca tcagctatct gcgtgtgagg aaacttcttg atgctggtga tttggatatt 240  
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattga aagccttgga tggttttggt 300  
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtgaa caaatacatg 360  
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480  
 caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtt ccctaactag ccgaggaaga 540  
 actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcaact gcacaggcca cattcacgta 600  
 tatgatacca acagtaacca acctcagtggt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660  
 5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720  
 actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780  
 gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840  
 gctttggact ctgatcatct gacaaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900  
 accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960  
 10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020  
 gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgc 1080  
 cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140  
 gaagatacaa gttagcctctt tgacaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200  
 gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260  
 15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcaccaaac 1320  
 gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380  
 ccacttcgaa gtagtgctga ccttgccactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440  
 aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500  
 ccttccgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560  
 20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620  
 gctgaagaca cagaagcaaa gaacccattt tctactcagg acacagattt agacttgagg 1680  
 atggttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740  
 tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800  
 gtattccagc agactcaa atacaagaacct actgcta atg acactgacc 1860  
 25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920  
 tctccatctc ctaccacacat acataaagaa actactagt ccacatcatc accatataga 1980  
 gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040  
 gaaaaatctc atccaagaag ccctaactgt ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100  
 gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata cttagctttgc agaattgctca gagaaagcga 2160  
 30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220  
 ccagacgac atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280  
 agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttta taccctctga tttagcatgt 2340  
 agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400  
 gaagttaatg ctcctataca aggcagcaga aacctactgc aggtggaaga attactcaga 2460  
 35 gctttggatc aagttaactg a a 2481

<210> 39  
 <211> 481  
 40 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> ID1  
 45 <310> X77956

<400> 39  
 atgaaagtcg ccagtggcag caccgccacc gccgcgcg gcgccagctg cgcgctgaag 60  
 gccggcaaga cagcgagcgg tgccgggagc gctggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120  
 50 gccatctcgc gctgcccggg cgccgtgctg cctgctgga cgagcagcag 180  
 gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctggtgcc 240  
 accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300  
 atcagggacc tttagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360  
 55 gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420  
 gaggcggcat gcgttctgc ggacgatcgc atcttggtgc gctgaatggg gaaaaaaaaa 480  
 a 481

<210> 40  
 60 <211> 110  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> ID2B  
<310> M96843

5

<400> 40  
tgaaagcctt cagtcccggt aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60  
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41  
<211> 486  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

15

<300>  
<302> ID4  
<310> Y07958

20

<400> 41  
atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcaagg cgcggtcggg ctgcggcggc 60  
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag caccggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120  
gcggcgcgcg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcggccg aggcggcggc cgacgagccg 180  
gcgctgtgccc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240  
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300  
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggccg tgctgaggca gccaccaccg 360  
cccgcgcccg cacaccaccg ggccgggacc tgtccagccg cgcgcgcgcg gaccccgctc 420  
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480  
cgctga 486

30

<210> 42  
<211> 462  
<212> DNA  
35 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> IGF1  
<310> NM000618

40

<400> 42  
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60  
aaggtgaaga tgcacaccat gtccctcctg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120  
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180  
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagcccac agggatatggc 240  
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300  
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360  
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccg aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420  
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43  
<211> 591  
<212> DNA  
55 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> PDGFA  
<310> NM002607

60

<400> 43  
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgaggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120  
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180  
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccgagaa gcggcccctg 240  
 cccattcggg ggaagagaaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300  
 5 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccccagt ccgccaactt cctgatctgg 360  
 ccccgtgcg tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420  
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480  
 aagccaaaat taaaagaagt ccaggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540  
 10 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgagggtg a 591

<210> 44  
 <211> 528  
 <212> DNA  
 15 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> PDGFRA  
 <310> XM003568

20 <400> 44  
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60  
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120  
 25 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttctctgaa gagtgacat 180  
 cctgtctgtg cacgcatgcg tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240  
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgct 300  
 gacagtggct acatcattcc tctgectgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360  
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420  
 agcagttcca cttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480  
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tctgttaa 528

<210> 45  
 <211> 1911  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> PDGFRB  
 40 <310> XM003790

<400> 45  
 atgcggcttc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60  
 45 ctctgtttac ttctggaaac acagatctct cagggccttg tctgtcacacc cccggggcca 120  
 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180  
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagcccca caggaaatgg ccaaggcca ggatggcacc 240  
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300  
 accacaatg actcccgtag actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360  
 ccagatccca ccgtgggctt cctccctaat gatgccgagg aactattcat ctctctcacg 420  
 50 gaaataactg agatcacat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480  
 cagcagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtccctatg atcaccacg tggcttttct 540  
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggagggtgat 600  
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660  
 gtgcagactg tgggtccgca ggggtgagaa atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720  
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggaggct ggtggagccg 780  
 gtgactgact tcctcttgga tatgccttac cacatccgct ccactctgca catccccagt 840  
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtggt gaatgacat 900  
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gtcctggga 960  
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg ctccggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020  
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080  
 agcgtggcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140  
 ctgacactgg ttccggtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgtg 1260  
 gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320  
 atgccccagc cgaacatcat ctggctctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380  
 5 ctgcccggcca cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440  
 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtgggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500  
 gatcgccac tgctgggtgc ctgcacgctg cgcaacgctg tgggcccagga cagcaggag 1560  
 gtcacgtgg tgccacactc cttgcccttt aagggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620  
 ctgggtgggtgc tcaccatcat ctcccttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680  
 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740  
 10 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800  
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc caggttcat 1860  
 ggctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46  
 <211> 1176  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> TGFbeta1  
 <310> NM000660

25 <400> 46  
 atgccgccct ccgggtgctg gctgctgccg ctgctgctac cgctgctgtg gctactggtg 60  
 ctgacgcctg gccgcgggc cgccgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120  
 gtgaagcggg agcgcacga gccaggggga ggtgccgcc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180  
 agcccccgga gccaggggga ggtgccgcc ggcccgctgc ccgagggcgt gctcgccctg 240  
 30 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300  
 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaacca caacgaaatc 360  
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420  
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgtc gctgaggagg 480  
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540  
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgactcgc cagagtgggtt atcttttgat 600  
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgctt 660  
 agcggccact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720  
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780  
 ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccagacc 840  
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgtgc gcagctgtac 900  
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960  
 aacttctgcc tcgggccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggtc 1020  
 ctggccctgt acaaccagca taaccgggc gcctcggcgg cgcctgtgtg cgtgccgag 1080  
 gcgctggagc cgctgcccat cgtgtactac gtgggcgcga agcccaaggg ggagcagctg 1140  
 45 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

50 <210> 47  
 <211> 1245  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

55 <300>  
 <302> TGFbeta2  
 <310> NM003238

60 <400> 47  
 atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcac tggtcacggg cgcgctcagc 60  
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120  
 cgccggcaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcgcc cagaagacta tcctgagccc 180  
 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240  
 aaggcgagcc ggagggcggc cgctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300  
 aaggagggtt acaaaataga catgccgccc ttcttccctt ccgaaaatgc catcccgccc 360

```

actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
5 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
ttcgaatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtacat ctaataatta catcatccca 720
aataaaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggatttg atggcacctc cacatatacc 780
agtggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gacccacat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa cggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggttggaat ggatacacga acccaaagg 1020
tacaatggcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagc 1080
agcagggtcc tggacttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

```

```

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaa ggctctggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagagggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgacct acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccg ggagctgctg 240
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgcgggtgcc caacccagc 480
tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttcgccaga tgagcacatt 540
gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctgga 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaatc aaagcggtg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tggggcgcc caagaagcag aaggatcacc acaacctca tctaactctc 840
atgatgatc cccacaccg gctcgacaac ccgggcccag ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaactct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgctgggac tgtacaacac tctgaacct gaagcatctg cctcgcttg ctgctgccc 1140
caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggaccccaa agtggagcag 1200
ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaa ttagctga 1239

```

```

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55 <300>
    <302> TGFbetaR2
    <310> XM003094

```

```

60 <400> 49
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga tcccaccgca cgctcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

```

5	aacaacggtg tgtgacaacc caggaagtct tgccatgacc tgcattatga gatgagtgc ttgctagtca tctgtcatca tgaggaaacc gaagatgacc ctgctgcccc gccaagctga tatgaggagt catgagaaca tactggctga gtcatcagct ctccacagtg aagagctcca tccctgcgtc actgcaagat tccttcaagc tgtaatgcag caccctgtgt ccagcttct tgggaccacg ctggagcatc ggctccctaa	cagtcaagtt agaaatcctg gtgtgggtgt ccaagctccc aggaaaaaaa atgacaacat tatttcaagt tcatcttcta gcaagacgcg gctctgacat ttgagctgga agcagaacac atgcctcttg tactccagtt tcacgccttc gggaggacct atcacactcc atatcctcgt tggaacctac acatggctcc agaccgatgt tgggagaagt tcgaaagcat ggctcaacca acccagaggc tggaagggt acactacca	tccacaactg catgagcaac atggagaaa ctaccatgac aaagcctggt catcttctca gacaggcatc ctgctaccgc gaagctcatg cagctccacg caccctgggt ttcagagcag gaagacagag cctgacgggt ccacgccaag gcgcaagctg atgtgggagg gaagaacgac tctgtctgtg ctaactccatg aaaagattat gaaggacaac ccagggcac cgtctcaca ctcggggagg atag	gtgaaatatt tgcagcatca aatgacgaga tttattcttg gagactttct gaagaatata agcctcctgc gttaaccggc gagttcagcg tgtgccaaca gggaagggtc tttgagacag aaggacatct gaggagcgga ggcaacctac ggcagctccc cccaagatgc ctaacctgct gatgacctgg gaatccagga gctctgggtc gagcctccat gtgttgagag cagatgggtg gccagtggtg agctgctcgg	gtgatgtgag atgttccacc tgagaagcca acataacact aagatgctgc tcattgttct acaccagcaa caccactggg agcagaagct agcactgtgc acatcaacca gctttgctga tggcagtgca tctcagacat agacggagtt aggagtacct tcgccggggg ccatcgtgca gcctgtgtga ctaacagtgg tgaatttgga tctgggaaat ttggttccaa atcgagggcg gtgagacggt tggcagaacg aggagaagat	atgttccacc tgagaagcca agagacagtt ttctccaaag ctgtagctct tcctgacttg agttgccata gagttcaacc catcatcctg caacacagag gggtctataag gatctttccc caatctgaag ggggaaacaa gacgcggcat gattgctcac cagggacctc ctttgggctt gcaggtggga gaatggtgag gacatctcgc gggtcggggag accagaaatt gactgagtgc cttcagttag tcctgaagac	180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1704
30	<210> 50 <211> 609 <212> DNA <213> Homo sapiens						
35	<300> <302> TGFbeta3 <310> XM001924						
40	<400> 50 atgtctcatt agtcccaaga tttgtcttca tgtacgaaga tgacacctgc aagccccctt gaaccaaatc attgcggttg tctcacacag aacagcagtg acggcctag	acaccattat gagtgcactt agcctgtctt tggaagca tgagcgctc ctgtgatcca caatttctcc cagcctttgt gggagacagc ctgcccacag	tgagaatatt tcctatcccg caacacctca cccccagaag gataatctgg ccatgaagca accaatttcc gatcggagca aggaaggcag catcggcagc	tgtcctaagg caagctgaca ctgctctttc ttgcctaagt gccatgatgc gaatctaagg ctcgtctcgg ctcctgacgg caagtcccca acgcagagca	atgaatctgt tgataagaa tacagtgtga gtgtgcctcc agaataagaa aaaaagggtc acacctaac gggccttggt cctccccgcc cgccttgctc	gaaattctac gcgattcagc gctgacgctg tgacgaagcc gacgttact aagcatgaag cgtgatgggc gtacatctat agcctcgga cagcagcagc	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 609
55	<210> 51 <211> 3633 <212> DNA <213> Homo sapiens						
60	<300> <302> EGFR <310> X00588						
	<400> 51						



	atgcgacccct	ccgggaacggc	cggggcagcgc	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccgc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
	gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcatatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcccttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccct	gagaaattta	420
	caggaaaacc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	ggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgccca	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgagggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggcacact	gcccccaact	catgctctac	aacccccaca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccagaggga	aatacagctt	tggtgccacc	tgctggaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacgggaata	1020
	ggtattgggt	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccgg	tggcatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgctgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcagtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataattt	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaaat	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggaact	cgggtcagaa	aaccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtg	tccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcagg	aatgctgga	caagtgcag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtgtgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgccagggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggccccac	tcgctcaaga	cctgcccgcc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acacctgggt	ctggaagtac	gcagacgccg	gccaatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtgggggccc	tctcttgc	gctgggtggg	1980
	gccctgggga	tgggectctt	catgcgaagg	cgccacatcg	tccggaagcg	cacgtgcgg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaagt	gctgggctcc	2160
	ggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggactc	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtcgcta	tcaaggaaat	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcatc	2340
40	tgctccacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaagaa	caatattggc	tcccagatcc	tgetcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttgaggagc	cgtcgttgg	tgcaaccgca	cctggcagcc	2520
	aggaaacgtac	tgggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcatttg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgccccaa	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctaccttgct	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtctctacg	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggcttct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgccct	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttctc	cccagtgcc	gaatacataa	accagtcctg	tcccaaaagg	3300
	cccgtgggtc	ctgtgcagaa	tctgtctat	cacaatcagc	ctctgaacce	cgcgccacgc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	ctgcagtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaaagcaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaaggggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52  
<211> 3768  
<212> DNA  
5 <213> Homo sapiens  
  
<300>  
<302> ERBB2  
<310> NM004448  
10  
  
<400> 52  
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctcctcg ccctcttgcc ccccgagacc 60  
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120  
acccacctgg acatgtccg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180  
15 gaactcacct acctgccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggagggtg 240  
cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300  
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360  
gacccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420  
cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag gagggggtct tgatccagcg gaacccccag 480  
20 ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540  
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600  
ggctcccgtc gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcy cactgtctgt 660  
gcccgtggct gtgcccgtg caaggggcca ctgcccactg actgctgcca tgagcagtg 720  
gctgcggctc gcacggggcc cagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780  
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840  
tccatgcccc atcccagagg ccggtatata ttccggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc 900  
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcgc tctgccccct gcacaaccaa 960  
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020  
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagagggtga gggcagttac cagtgccaat 1080  
30 atccaggagt ttgtggtg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140  
tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200  
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260  
gacctcagcg tcttcagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320  
35 tactcgctga ccctgcaagg gctggggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380  
ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacacccacc tctgcttctg gcacacgggtg 1440  
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500  
gaggacgagt gtgtgggcga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560  
tggggtccag gggccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc 1620  
gtgaggaat gccagtgact gcaggggctc cccagggagt atgtgaatgc caggcactgt 1680  
40 ttgcgtgccc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggacgggag 1740  
gctgaccagt gtgtggcctg tgeccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800  
cccagcgggtg tgaacacctg cctctcctac atgcccactc ggaagtttcc agatgaggag 1860  
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc accactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920  
ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tcgtctctgc ggtggttggc 1980  
45 attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040  
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggg ggagccgtg 2100  
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160  
aggaaagtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220  
cctgatgggg agaattgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280  
50 cccaaagcca acaagaaat cttagacgaa acatccacgg tgcagctggg gggctcccc 2340  
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2460  
atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520  
ctcgtacaca gggacttggc cgtcgggaac gtgctgggtc agagtcccaa ccatgtcaaa 2580  
55 attacagact tcgggctggc tcgggtgctg gacattgacg agacagagta ccattgcagat 2640  
gggggcgaag tgcccataa gtggatgctg ctggagtcca ttctccgccc gcgggttacc 2700  
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760  
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atocctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820  
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtcaa atgttgatg 2880  
60 attgactctg aatgtcggc aagattccgg gagttgggtg ctgaattctc ccgcatggcc 2940  
agggaacccc agcgctttgt ggtcatccag aatgaggact tgggcccagc cagtcctctg 3000  
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

		gaggagatc	tggtagccca	gcagggcttc	ttctgtccag	accctgcccc	gggcgtggg	3120
		ggcatggtcc	accacaggca	ccgcagctca	tctaccagga	gtggcggtgg	ggacctgaca	3180
		ctaggggctgg	agccctctga	agaggaggcc	cccagggtctc	cactggcacc	ctccgaagg	3240
		gctggctccg	atgtatttga	tggtagacctg	ggaatggggg	cagccaagg	gctgcaaag	3300
5		ctccccacac	atgaccccag	ccctctacag	cggtagctg	aggacccac	agtaccctg	3360
		ccctctgaga	ctgctggcta	cgttgccccc	ctgacctgca	gccccagcc	tgaatatgtg	3420
		aaccagccag	atgttcggcc	ccagccccct	tgcctccgag	agggccctct	gcctgctgcc	3480
		cgacctgctg	gtgtccactct	ggaaagggcc	aagactctct	ccccaggga	gaatggggtc	3540
10		gtcaaagacg	tttttgctt	tgggggtgcc	gtggagaacc	ccgagtactt	gacacccag	3600
		ggaggagctg	cccctcagcc	ccaccctcct	cctgccttca	gcccagcctt	cgacaacctc	3660
		tattactggg	accaggaacc	accagagcgg	gggggtccac	cagcacctt	caaagggaca	3720
		cctacggcag	agaaccacga	gtacctgggt	ctggacgtgc	cagtgtga		3768
15		<210> 53						
		<211> 1986						
		<212> DNA						
		<213> Homo sapiens						
20		<300>						
		<302> ERBB3						
		<310> XM006723						
		<400> 53						
25		atgcacaaact	tcagtgtttt	ttccaatttg	acaaccattg	gaggcagaag	cctctacaac	60
		cggggcttct	cattgtttgat	catgaagaac	ttgaatgtca	catctctggg	cttccgatcc	120
		ctgaaggaaa	ttagtgtctg	gcgtatctat	ataagtgtcc	ataggcagct	ctgctaccac	180
		cactctttga	actggaccaa	ggtgcttcgg	gggectacgg	aagagcgact	agacatcaag	240
30		cataatcggc	cgcgagaga	ctgcgtggca	gagggcaaag	tgtgtgacct	actgtgtctc	300
		tctgggggat	gctggggccc	aggccctggt	cagtgtctgt	cctgtcgaaa	ttatagccga	360
		ggaggtgtct	gtgtgaccca	ctgcaacttt	ctgaatgggg	agcctcgaga	atttgcccat	420
		gaggccgaat	gcttctcctg	ccaccgggaa	tgccaaccca	tggagggcac	tgccacatgc	480
		aatggctcgg	gctctgatac	ttgtgtctca	tgtgtccatt	ttcgagatgg	gccccactgt	540
35		gtgagcagct	gcccccatgg	agtccatagg	gccaagggcc	caatctacaa	gtaccacgat	600
		gttcagaatg	aatgtcggcc	ctgccatgag	aactgcaccc	aggggtgtaa	aggaccagag	660
		ctcaagact	gtttagagaca	aacactgggt	ctgatcggca	aaaccatct	gacaaatggc	720
		ttgacagtga	tagcaggatt	ggtagtgatt	ttcatgatgc	tggggggcac	ttttctctac	780
		tggcggtggg	gccggattca	gaataaaaagg	gctatgaggc	gatacttggg	acgggggtgag	840
40		agcatagagc	ctctggacct	cagtgagaag	gctaacaagg	tcttggccag	aatcttcaaa	900
		gagacagagc	taaggaagct	taaagtgtct	ggctcgggtg	tctttgggaa	tgtgcacaaa	960
		ggagtgtgga	tccttgaggg	tgaatcaatc	aagattccag	ctgtcattaa	agtcatttag	1020
		gacaagagtg	aggtggcaga	ttttcaagct	gtgacagatc	atatgtggc	cattggcagc	1080
		ctggaccatg	cccacattgt	aaggctgctg	ggactatgcc	caggggtcatc	tctgcagctt	1140
45		gtcactcaat	atttgctctc	gggttctctg	ctggatcatg	tgagacaaca	ccgggggggca	1200
		ctggggccac	agctgctgct	caactgggga	gtacaaattg	ccaagggaat	gtactacctt	1260
		gaggaacatg	gtatggtgca	tagaaacctg	gctgcccga	acgtgctact	caagtcaccc	1320
		agtcagggttc	aggtggcaga	ttttgtgtgt	gtgacctgct	tgccctctga	tgataagcag	1380
		ctgctataca	gtgaggccaa	gactccaatt	aagtggatgg	cccttgagag	tatccacttt	1440
50		gggaaataca	cacaccagag	tgatgtctgg	agctatgggt	tgacagtttg	ggagttgatg	1500
		accttcgggg	cagagcccta	tgcagggcta	cgattggctg	aagtaccaga	cctgctagag	1560
		aagggggagc	ggttggcaca	gcccagatc	tgacaatttg	atgtctacat	ggtgatggtc	1620
		aagtgttgga	tgattgagta	gaacattcgc	ccaaccttta	aagaattagc	caatgagttc	1680
		accaggatgg	cccagagacc	accacggtat	ctggtcataa	agagagagag	tgggcctgga	1740
55		atagcccctg	ggccagagcc	ccatggctct	acaaacaaga	agctagagga	agtagagctg	1800
		gagccagaac	tagacctaga	cctagacttg	gaagcagagg	aggacaacct	ggcaaccacc	1860
		acactgggct	ccgccctcag	cctaccagtt	ggaacactta	atcgggccacg	tggggagccag	1920
		agccttttaa	gtccatcatc	tggatacatg	cccatgaacc	agggtaatct	tgggggtctt	1980
	</							

<212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 5 <302> ERBB4  
 <310> XM002260  
 <400> 54  
 10 atgatgtacc tggagaagaa acgactcggt catcgggatt tggcagccc taatgtctta 60  
 gtgaaatctc caaacatgtt gaaaatcaca gatttttggc tagccagact cttggaagga 120  
 gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattgat ggctctggag 180  
 tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240  
 tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300  
 gattttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgcaactat tgacgtttac 360  
 15 atgggtcatgg tcaaattgtg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taagggaactg 420  
 gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcaggggtgat 480  
 gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagtctt ttcagaatct cttggatgaa 540  
 gaggattttgg aagatatgat ggatgctgag gagtacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600  
 ccaactccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660  
 20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720  
 tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780  
 gctcctgtgg cacaggggtg tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840  
 ctacgcaagc cagtggcacc ccagtgtcaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900  
 gacccaccgc tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960  
 25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtggg ggagaaccct 1020  
 tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataattccga atatcacaat 1080  
 gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140  
 accttttgcca acaccttggg aaaagctgag tacctgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200  
 gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260  
 30 agcacccttc agcaccagga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320  
 aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380  
 aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437  
 <210> 55  
 <211> 627  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <300>  
 40 <302> FGF10  
 <310> NM004465  
 <400> 55  
 45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccaacctgcc cggctgctgc 60  
 tgctgctgct ttttgttgct gttcttggtg tcttcggtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120  
 ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctctctcct 180  
 tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagtac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240  
 aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300  
 50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360  
 gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420  
 tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaatgga 480  
 tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540  
 aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600  
 55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag  
 <210> 56  
 <211> 679  
 60 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF11  
 <310> XM008660

5 <400> 56  
 aatggcgggc ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agccccgggg 60  
 cagccggccg gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtcccccgc ggcaccaagt ccctttgccca 120  
 gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaagggt gcgactgtgc gggggggcggc ccgcgcggcc 180  
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240  
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300  
 cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360  
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgtctg gggactgtct tacagttcgc cgcatttcac 420  
 agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480  
 tctctaccgc cagcgtcgtt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggagggcca 540  
 15 ggtcatgaag ggaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600  
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccttc 660  
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57  
 <211> 732  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

25 <300>  
 <302> FGF12  
 <310> NM021032

30 <400> 57  
 atggctgagg cgatagccag ctctctgata cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60  
 agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120  
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180  
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240  
 35 cagggatact tctgcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300  
 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360  
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420  
 ttactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480  
 tccacactgt accgccagca agaatcaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540  
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600  
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccacgcgtac atgaaattgg agaaaaacaa 660  
 gggcgttcaa ggaaaagtcc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720  
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58  
 <211> 738  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50 <300>  
 <302> FGF13  
 <310> XM010269

55 <400> 58  
 atggcgggcg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60  
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc occagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120  
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180  
 agaccagagc ctacgcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240  
 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300  
 60 ctgtttaacc tcattccctgt gggctctgcga gtgggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360  
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420  
 tgcaaattca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540  
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600  
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660  
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720  
 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59  
 <211> 624  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF16  
 15 <310> NM003868

<400> 59  
 atggcagagg tggggggcgt ctctgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60  
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggttcc tgaacgagcg cctggggcaa 120  
 20 atcgagggga agctgcagcg tggctcaccg acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180  
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240  
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctggct 300  
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360  
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg tttccggga acagtttgaa 420  
 25 gaaaactggt acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480  
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540  
 cagaaattca ctcacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600  
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

35 <300>  
 <302> FGF17  
 <310> XM005316

40 <400> 60  
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60  
 tgtcaaactc aggggggagaa tcacccgtct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120  
 ggcgcatga cgcaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccaact ctacagcagg 180  
 45 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcctct ccgccaccgc cgaggacggc 240  
 aacaagtgtg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300  
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360  
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420  
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480  
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gagggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540  
 50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgcccag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600  
 gccccacccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61  
 <211> 624  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> FGF18  
 <310> AF075292

<400> 61  
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60  
 caggtacagg tgctgggtgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120  
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180  
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcg cgaggatggg 240  
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt cgggatcaag 300  
 ggcaaggaga cgaattcta cctgtgcatt aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360  
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcata gagaaggttc tggagaacaa ctacacggcc 420  
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggcccgcg 480  
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctacccaag 540  
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600  
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62  
 <211> 651  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF19  
 <310> AF110400

25 <400> 62  
 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg cgggcctctg gctggccgtg 60  
 gccgggccc ccctgcctt ctccgacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120  
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgcttccctg 180  
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240  
 30 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300  
 ctctgcatgg gcgcccagcg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360  
 gctttcgagg aggagatccg cccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420  
 ctcccgttct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggctttctt 480  
 ccaactcttc atttcctgcc catgtgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540  
 35 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccctggaga ccgacagcat ggacctattt 600  
 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63  
 <211> 468  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63  
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60  
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120  
 cttccggatg gcacagtggg tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180  
 ctacgtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240  
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300  
 50 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360  
 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420  
 ggccagaaa caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64  
 <211> 636  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> FGF20  
 <310> NM019851

<400> 64  
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggtt gggccagcag 60  
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120  
 agggagcggc cggagcggag cggccgcgcc gggccggggg ctgcgagct ggcgcacctg 180  
 5 caggcatcc tgcgcgcgc gcagctctat tgccgcaccg gcttcacct gcagatcctg 240  
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300  
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctt ctatcttggg 360  
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catcttttagg 420  
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480  
 10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540  
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600  
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65  
 <211> 630  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> FGF21  
 <310> XM009100

25 <400> 65  
 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctgggt 60  
 cttctgctgg gagcctgccca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120  
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180  
 ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240  
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300  
 30 ttctgtgccc agcgccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga cctgaggcc 360  
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420  
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480  
 ccagctcgct tcctgccact accaggcctg. ccccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540  
 ctggcccccc agccccccga tgtgggtccc tgggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600  
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttcctga 630

40 <210> 66  
 <211> 513  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45 <300>  
 <302> FGF22  
 <310> XM009271

50 <400> 66  
 atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggtgtctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60  
 gcgggaaccc cgagcgcgtc ggggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120  
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttcctgc gcgtggatcc cggcgccgc 180  
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240  
 gtgggcgtcg tggatcatca agcagtgctc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccc 300  
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcacgaa 360  
 gagaacggcc acaacacctc cgcctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gcccatgttc 420  
 55 ctggcgctgg acaggagggg gggggcccgg ccaggcgggc ggacgcggcg gtaccacctg 480  
 tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67  
 <211> 621  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens



<300>  
<302> FGF4  
<310> NM002007

5

<400> 67  
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60  
gcgccctggg cggggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacg cacgctggag 120  
gccgagctgg agcgcgcgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180  
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcacg 240  
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300  
gacggccgca tcggcggcgc gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360  
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420  
agcaagggca agctctatgg ctgcctcttc ttaccgatg agtgacggt caaggagatt 480  
15 ctctctccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540  
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtg cgccaccat gaaggtcacc 600  
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68  
<211> 597  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

25 <300>  
<302> FGF6  
<310> NM020996

<400> 68  
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctagggcatc 60  
ctagtgggca tgggtgtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120  
tcgaggggct ggggcacccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180  
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240  
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctcccgcag gccggatcag cgggaccac 300  
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360  
tttggagtga gaagtgccct ctctggtgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420  
cccagcttcc aagaagaatg caagtccaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480  
tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540  
40 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

<210> 69  
<211> 150  
<212> DNA  
45 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> FGF7  
<310> XM007559

50 <400> 69  
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60  
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat totgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120  
tggaagcctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55 <210> 70  
<211> 628  
<212> DNA  
60 <213> Homo sapiens

<300>

&lt;302&gt; FGF9

&lt;310&gt; XM007105

&lt;400&gt; 70

```
5  gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgtg caggatgcgg taccgtttgg 60
   gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc gggttttgta agtgaccacc tgggtcagtc 120
   cgaagcaggg gggctcccca ggggacccgc agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
   tctcaggcgg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
   tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10  agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtgga ctctacctcg ggatgaatga 360
   gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
   cgaagaaaac tggataata cgtactcatc aaacctatat aagcacgtgg aacttgaag 480
   gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
   gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaaag tacctgaact 600
15  gtataaggat attctaagcc aaagtga 628
```

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 2469

20 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; FGFR1

25 &lt;310&gt; NM000604

&lt;400&gt; 71

```
   atgtggagct ggaagtgcct cctcttctgg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
   gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gcccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
30  gagtccttcc tgggtccacc cgggtacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
   gtgcagagca tcaactggct gcgggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
   atcacagggg aggaggtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
   tgcgtaacca gcagcccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
   gctctccccct cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35  acagataaca ccaaaccaaa ccgatgccc gtagctccat attggacatc cccagaaaag 480
   atggaaaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagttcaa atgcccttcc 540
   agtgggaccc caaacccac actgcgctgg ttgaaaaatg gcaaagaatt caaacctgac 600
   cacagaattg gaggtacaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
   gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
40  cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tcccctcacc ggcccatcct gcaagcaggg 780
   ttgcccgcga acaaaacagt ggcctgggg agcaacgtgg agttcatgtg taagggtgtac 840
   agtgacccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
   ggcccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
   aaagagatgg aggtgcttca cttagaatat gtctccttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
45  tgccttggcg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
   gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgccctgt acctggagat catcatctat 1140
   tgcacagggg ccttcctcat ctctgcatg gtggggtcgg tcatcgtcta caagatgaag 1200
   agtggtacca agaagagtga cttccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
   atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
50  gtctctctgg ttcggccatc acggctctcc tccagtggga ctcccatgct agcaggggtc 1380
   tctgagtatg agcttcccga agacctcgc tgggagctgc ctggggacag actggtctta 1440
   ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg caggtggtgt tggcagaggc tatcgggctg 1500
   gacaaggaca aaccacaacc tgtgacaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggacgca 1560
   acagagaaag acttgtcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55  cataagaata tcatcaacct ctgggggggc tgcacgcagg atggctccct gtatgtcatc 1680
   gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg gagtacctgc aggccggag gcccccaggg 1740
   ctggaatact gctacaaccc cagccacaac ccagaggagc agctctctct caaggacctg 1800
   gtgtcctgcg cctaccaggt ggcccagggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
   caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagatagca 1920
60  gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
   cgactgcctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggtacta caccacagg 2040
   agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcactctggg cggctcccca 2100
```

5	taccccggtg	tgctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggaggggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gaccacactt	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
	cccgcacccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccagag	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccage	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcggctgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgctggggcc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggtcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggg	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtgggt	gccactggta	caaggagggc	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggaggg	gccgcctaga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgtacctc	300
25	tgctggcac	gaggtccat	gatcgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggaccoc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcat	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagtcc	cgtgttccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggtgcgcc	atcagcactg	gagtctcgtg	atggagagcg	tggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	ggtccccgca	ccggcccatc	ctgcaggccg	ggctccccgg	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tccgagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgcagacatc	aatagctcag	aggtggagggt	cctgtacctg	960
	cggaacgtgt	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tccgaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gctcacgggt	ctgccagagg	aggacccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	aggccaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgtccacagg	ccggcacccc	1200
40	cgcccccccg	ccactgtgca	gaagctctcc	cgcttccctc	tggcccgaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttccggcaa	gtcaagctca	tccttggtac	gaggcggtcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgcctcg	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	ggtgcttggg	aagcccctag	gcgagggctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcgagg	1560
	atggaggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tggtgtctgc	1620
	accaggaag	ggcccctgta	cgtgatcgtg	gagtgccggc	ccaagggaaa	cctgcgggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacggctc	tcggagcagt	1740
	gaggggcccgc	tctccttccc	agtcctgggtc	tcctgcgcct	accaggtggc	ccgaggcatg	1800
50	cagtatctgg	agtcctggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccgcga	tgtgtgggtg	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaccag	caacggccgc	ctgcctgtga	agtggatggc	gcccgaggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cggtgaggga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccacact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	agtgtctggca	cgcagcgccc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctgggtg	2220
	gaggcgctgg	acaaggctcct	gctggccgctc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggaccct	attccccctc	tggtgggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccccct	gccattggga	tccagctcct	tccccctcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73  
 <211> 1695  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

5

<300>  
 <302> MT2MMP  
 <310> D86331

10

<400> 73  
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60  
 cgcccgcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120  
 tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctggtacc actcgatgga ggcgggtgccc 180  
 agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctggtct tccaggaggt gccctatgag 240  
 15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300  
 cacggcgaca gctcgccggt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360  
 ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac ctctccagc 420  
 actgacctgc atggaaacaa cctcttctct gtggcagtgc atgagctggg ccacgcgctg 480  
 gggtgtggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540  
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600  
 ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660  
 cggcctgacc accggcggcc cggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720  
 cgcccccaa agccggggccc cccagtcag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780  
 ggccccaa tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgagg ggagatgttc 840  
 25 gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900  
 atgcccctcg ggcactttct gcgtggtctg cccggtgaca tcagtgtctc ctacgagcgc 960  
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgctact ggctctttcg agaagcgaac 1020  
 ctggagccc gctaccacaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080  
 attgacacgg ccatctgggt ggagccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140  
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200  
 gtctggcagg ggtacccctg ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260  
 acctacttct acaaggcacc caaatactgg aaattcgaca atgagcgctc gcggatggag 1320  
 ccggctacc ccaagtcac cctgcgggac ttcatgggt gccaggagca cgtggagcca 1380  
 ggccccgat ggcccgacgt ggccccggcc cccctcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440  
 35 ggggcccagc gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccggggtc 1500  
 aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560  
 gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgct tcctgggcct cacctacgcg 1620  
 ctggtgcaga tgcagcgcaa ggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680  
 40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74  
 <211> 1824  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

45

<300>  
 <302> MT3MMP  
 <310> D85511

50

<400> 74  
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60  
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120  
 ttcaatgttg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaaatg 180  
 55 tcagtgtgc gctctgcaga gaccatgcag tctgccttag ctgccatgca gcagttctat 240  
 ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300  
 tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgctc aaagcgatat 360  
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420  
 ccaaaagtga gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480  
 60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540  
 gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600  
 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

	cattttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aatgactta	720
	tttctttag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtag	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgatattac	agggcatcca	gaagatatat	ggtccacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
5	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgaccc	aaggaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaaac	aacagggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
	attacttact	tctggcgggg	cttgccctct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
10	gggaattttg	tggtcttttaa	aggtaaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactottcaa	1260
	cctggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggatttgat	1320
	tcagccattt	ggtgggagga	cgtcgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagt	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcagggagca	tttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
15	ttctacaaag	gaaaggagta	ttgaaatctc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	tatccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	gccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgtcattccc	tgcatcttgg	ccttatgcct	ccttgatttg	1740
	gtttacactg	tgttccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 1818

25 &lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; MT4MMP

30 &lt;310&gt; AB021225

&lt;400&gt; 75

	atgcggcgcc	gcgcagcccc	gggacccggc	ccgcgcgcgc	cagggcgcgc	actctcgcgc	60
	ctgcgcgctg	tgccgcgctg	gctgctgctg	ctgctggcgc	tggggacccg	cgggggctgc	120
35	gccgcgcgcg	aacccgcgcg	gcgcgcgcgc	gacctcagcc	tgggagtggg	gtgggctaagc	180
	aggttcgggt	acctgcccc	ggctgacccc	acaacagggc	agctgcagac	gcaagaggag	240
	ctgtctaagg	ccatcacagc	catgcagcag	tttggtggcc	tggaggccac	cggcatcctg	300
	gacgaggcca	ccctggccct	gatgaaaacc	ccacgctgct	ccctgccaga	cctccctgtc	360
	ctgacccagg	ctcgcaggag	acgccaggct	ccagccccc	ccaagtggaa	caagaggaac	420
40	ctgtcgtgga	gggtccggac	gttcccacgc	gactcaccac	tggggcacga	cacgggtcgt	480
	gcactcatgt	actacgccct	caaggtctgg	agcgacattg	cgccctgaa	cttccacgag	540
	gtggcgggca	gcaccgcoga	catccagatc	gacttctcca	aggccgacca	taacgacggc	600
	taccccttcg	acgcccggcg	gcaccgtgcc	cacgccttct	tccccggcca	ccaccacacc	660
	gccgggtaca	cccactttaa	cgatgacgag	gcctggacct	tccgctcctc	ggatgcccac	720
45	gggatggacc	tggttgagct	ggctgtccac	gagtttggcc	acgccattgg	gttaagccat	780
	gtggccgctg	cacactccat	catgcggccg	tactaccagg	gcccgggtgg	tgacccgctg	840
	cgctacgggc	tcccctacga	ggacaagggt	cgcgtctggc	agctgtacgg	tgtgcgggag	900
	tctgtgtctc	ccacggcgca	gcccggaggag	cctcccctgc	tgccggagcc	cccagacaac	960
	cgggtccagc	ccccgcccag	gaaggacgtg	ccccacagat	gcagcactca	ctttgacgcg	1020
50	gtggcccaga	tccgggggtga	agctttcttc	ttcaaaggca	agtacttctg	gcgggtgacg	1080
	cgggacccgc	acctggtgtc	cctgcagccg	gcacagatgc	accgcttctg	gcggggcctg	1140
	ccgctgcacc	tggacagcgt	ggacgccgtg	tacgagcgca	ccagcgacca	caagatcgct	1200
	ttcttttaaag	gagacaggta	ctgggtgttc	aaggacaata	acgtagagga	aggatacccg	1260
	gcgcccgtct	ccgacttcag	cctcccgcct	ggcggcatcg	acgctgcctt	ctcctggggc	1320
55	cacaatgaca	ggacttattt	ctttaaggac	cagctgtact	ggcgctacga	tgaccacacg	1380
	aggcacatgg	agcccggtta	ccccgcccag	agccccctgt	ggaggggtgt	ccccagcacg	1440
	ctggacgacg	ccatgcgctg	gtccgacggg	gcctcctact	tcttccgtgg	ccaggagtac	1500
	tggaaagtgc	tggatggcga	gctggagggt	gcacccgggt	acccacagtc	cacggcccgc	1560
	gctgggctgg	tgtgtggaga	ctcacaggcc	gatggatctg	tggctgcggg	cgtggacgcg	1620
60	gcaggggggc	cccgcgccc	tccaggacaa	cctcacaga	gccgctcgga	ggacgggtac	1680
	gaggtctgct	catgcacctc	tggggcatcc	tctccccggg	gggcccaggg	cccactgttg	1740
	gctgccacca	tgctgctgct	gctgccgcca	ctgtcaccag	gcgcctgtg	gacagcgggc	1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76  
<211> 1938  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> MT5MMP  
<310> AB021227

<400> 76  
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgccgcg ccggggccgc cgcgcgccgc gccgcccgcg 60  
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120  
cccgcgctct gctgectccc gggcgccgcg cgggcggcgg cggcgccggc gggggcaggg 180  
aaccgggcag cgggtggcgg ggcggtggcg cgggcggacg aggcggaggc gcccttcgcc 240  
gggcagaact gggttaaagtc ctatggctat ctgcttcctt atgactcacg ggcattctgcg 300  
ctgcaactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360  
20 ccggtcaccg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggg 420  
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaac agcgctatgc cctgactgga 480  
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540  
gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600  
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660  
25 atgatctttt ttgcttctgg tttccatggc gacagctccc catattgatg agaaggggga 720  
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780  
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggg 840  
gtgcatgagc tggggccacg gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgccatcatg 900  
gcgccccttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960  
30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020  
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080  
ccccctcggc cgcctctcgg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140  
gacggcaact tcaacacagt ggcctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200  
tgggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct acccatgca gatcgagcag 1260  
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcacgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320  
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg ttttaaggag tgacggtgga gcctgggtac 1380  
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440  
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtagtg gcgctacagc 1500  
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560  
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620  
ggccgggact actggaagt ttgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctacccgcgc 1680  
aacatcctgc gtgactggat ggggtgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740  
cggctgccc aggacgacgt ggacatcatg gtgacctca acgatgtgcc gggctccgtg 1800  
aacgcggtgg ccgtggtcat cccctgcata ctgtccctct gcacccgtgt gctggtctac 1860  
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920  
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77  
<211> 1689  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> MT6MMP  
<310> AJ27137

<400> 77  
60 atgcggctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgcctggcacc gcccgccgcg 60  
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggctgag actggctgac tgcctatggg 120  
tacctgccc caccacccc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180  
gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgcccggaga ccggccgcac ggacccaggg 240

	acagtggcca	ccatgcgtaa	gccccgtgc	tccctgcctg	acgtgctggg	ggtagggggg	300
	ctgggtcaggc	ggcgtcgccg	gtacgctctg	agcggcagcg	tgtggaagaa	gcgaaccctg	360
	acatggagg	tacgttcctt	ccccagagc	tcccagctga	gccaggagac	cgtgcgggtc	420
	ctcatgagct	atgcctgat	ggcctggggc	atggagtcag	gcctcacatt	tcatgaggtg	480
5	gattcccccc	agggccagga	gccccacatc	ctcatcgact	ttgcccgcgc	cttccaccag	540
	gacagctacc	ccttcgacgg	gttggggggc	accctagccc	atgccttctt	ccctggggag	600
	caccccatct	ccggggacac	tcactttgac	gatgaggaga	cctggacttt	tgggtcaaaa	660
	gacggcgagg	ggaccgacct	gtttgccgtg	gctgtccatg	agtttggcca	cgccctgggc	720
	ctggggccact	cctcagcccc	caactccatt	atgaggccct	tctaccagg	tccggtgggc	780
10	gaccctgaca	agtaccgcct	gtctcaggat	gaccgcgatg	gcctgcagca	actctatggg	840
	aaggcgcccc	aaaccccata	tgacaagccc	acaaggaaac	ccctggctcc	tccgccccag	900
	cccccgccct	cgcccaacac	cagcccatcc	ttcccatccc	ctgacgatg	tgagggcaat	960
	tttgagccca	tcgccaacat	ccgaggggaa	actttcttct	tcaaaggccc	ctgggtcttg	1020
	cgctccagc	cctccggaca	gctggtgtcc	ccgcgacccg	cacggctgca	ccgcttcttg	1080
15	gaggggctgc	ccgcccagg	gaggtgggtg	caggccgcct	atgctcggca	ccgagacggc	1140
	cgaatcctcc	tcttttagcg	gccccagttc	tgggtgttcc	aggaccggca	gctggagggc	1200
	ggggcgcggc	cgctcacgga	gctggggctg	cccccgggag	aggaggtgga	cgccgtgttc	1260
	tcgtggccac	agaacgggaa	gacctacctg	gtccgcggcc	ggcagtactg	gcgctacgac	1320
	gagggcgcg	cgcgcccga	ccccggctac	cctcgcgacc	tgagcctctg	ggaaggcgcg	1380
20	ccccctccc	ctgacgatgt	caccgtcagc	aacgcaggtg	acacctactt	cttcaagggc	1440
	gcccactact	ggcgcttccc	caagaacagc	atcaagaccg	agccggacgc	ccccagcccc	1500
	atggggccca	actggctgga	ctgccccgcc	ccgagctctg	gtccccgcgc	ccccaggccc	1560
	cccaaagcga	ccccgtgtc	cgaaacctgc	gattgtcagt	gcgagctcaa	ccaggccgca	1620
25	ggacgttggc	ctgctcccat	cccgtgctc	ctcttgcccc	tgctgggtggg	gggtgtagcc	1680
	tcccgtctga						1689
	<210>	78					
	<211>	1749					
30	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	MTMMP					
35	<310>	X90925					
	<400>	78					
	atgtctcccc	ccccaaagacc	ctcccgttgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgcc	ccctcggtc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
40	caatatggct	acctgcctcc	cggggacctc	cgtaccaca	cacagcgctc	acccagtc	180
	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgagcg	ccccgatgtg	gtgttccaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tcgaaggaa	cgctacgcca	tccagggtct	caaattggca	360
	cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccca	aggtagggcga	gtatgccaca	420
45	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttccgcgtg	tgggagagt	ccacaccact	gcgcttccgc	480
	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgaggcg	cttccctggc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tccctgggtg	tgtgcacgag	720
50	ctggggccatg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgaccctc	cgcccatcat	ggcacccctt	780
	taccagtggg	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccc	gggcatccag	840
	caactttatg	gggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	cccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttccctga	taaacccaaa	aacccacact	atgggccc	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgtcccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
55	ttctggcggg	tgaggataaa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgccc	tggccagctc	1080
	tggcgggggc	tgcttgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgctc	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggctg	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgcccc	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
60	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
	gagttctccc	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccaaagcca	1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620  
 gccgtgggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680  
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcggtc cctgctggac 1740  
 5 aaggtctga 1749

<210> 79  
 <211> 744  
 10 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF1  
 15 <310> XM003647

<400> 79  
 atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60  
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120  
 20 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180  
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgaacca gggtatattg caggcaaggc 240  
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300  
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaaa 360  
 acaggggtgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420  
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480  
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540  
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600  
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660  
 cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720  
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80  
 <211> 468  
 35 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF2  
 40 <310> NM002006

<400> 80  
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60  
 ttcccgcgcc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120  
 45 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180  
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240  
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaattgtgt tacggatgag 300  
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccggctc aaggaaatac 360  
 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420  
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81  
 <211> 756  
 55 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> FGF23  
 60 <310> NM020638

<400> 81



	atgttggggg	cccgctcag	gctctgggtc	tgtgccttgt	gcagcgtctg	cagcatgagc	60
	gtcctcagag	cctatcccaa	tgccctccca	ctgctcggct	ccagctgggg	tggcctgata	120
	cacctgtaca	cagccacagc	caggaacagc	taccacctgc	agatccacaa	gaatggccat	180
	gtggatggcg	caccccatca	gacctctac	agtgccttga	tgatcagatc	agaggatgct	240
5	ggctttgttg	tgattacagg	tgtgatgagc	agaagatacc	tctgcatgga	tttcagaggc	300
	aacatttttg	gatcacacta	tttcgacctg	gagaactgca	ggttccaaca	ccagacgctg	360
	gaaaacgggt	acgacgtcta	ccactctcct	cagtatcact	tcctgggtcag	tctggggcgg	420
	gcgaagagag	ccttcctgcc	aggcatgaac	ccaccccggt	actcccagtt	cctgtcccgg	480
	aggaacgaga	tcccccta	tcacttcaac	acccccatac	cacggcgcca	caccgggagc	540
10	cccaggagcg	actcggagcg	ggacccctg	aacgtgctga	agccccgggc	ccggatgacc	600
	cgggccccgg	cctcctgttc	acaggagctc	ccgagcgccg	aggacaacag	cccgatggcc	660
	agtgaacctat	taggggtggg	cagggcggtt	cgagtgaaca	cgacacgctg	gggaacgggc	720
	ccggaaggct	gccgcccctt	cgccaagttc	atctag			756
15	<210> 82						
	<211> 720						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
20	<300>						
	<302> FGF3						
	<310> NM005247						
25	<400> 82						
	atgggcctaa	tctggctgct	actgctcagc	ctgctggagc	ccggctggcc	cgcagcgggc	60
	cctggggcgc	ggttgcggcg	cgatgcgggc	ggccgtggcg	gcgtctacga	gcaccttggc	120
	ggggcgcccc	ggcgccgcaa	gctctactgc	gccacgaagt	accacctcca	gctgcacccg	180
	agcggccgcg	tcaacggcag	cctggagaa	agcgcctaca	gtatttttga	gataacggca	240
30	gtggaggttg	gcattgtggc	catcaggggt	ctcttctccg	ggcggtacct	ggccatgaac	300
	aagaggggac	gactctatgc	ttcggagcac	tacagcgccg	agtgcgagtt	tgtggagcgg	360
	atccacgagc	tgggtataa	tacgtatgcc	tcccggctgt	accggacggg	gtctagtacg	420
	cctggggccc	gccggcagcc	cagcgccgag	agactgtggt	acgtgtctgt	gaacgggcaag	480
	ggccggcccc	gcaggggctt	caagaccgcg	cgcacacaga	agtcctccct	gttcctgccc	540
35	cgcggtgctg	accacagggg	ccacgagatg	gtgcggcagc	tacagagtgg	gctgcccaga	600
	ccccctggta	aggggggtcca	gccccgacgg	cggcggcaga	agcagagccc	ggataacctg	660
	gagccctctc	acgttcaggc	ttcgagactg	ggctcccagc	tggaggccag	tgcgcactag	720
40	<210> 83						
	<211> 807						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> FGF5						
	<310> NM004464						
	<400> 83						
50	atgagcttgt	ccttcctcct	cctcctcttc	ttcagccacc	tgatcctcag	cgcctgggct	60
	cacgggggaga	agcgtctcgc	ccccaaaggg	caaccgggac	ccgctgccac	tgataggaac	120
	cctataggct	ccagcagcag	acagagcagc	agtagcgcta	tgtcttcttc	ttctgcctcc	180
	tcctcccccg	cagcttctct	gggcagccaa	ggaagtggct	tggagcagag	cagtttccag	240
	tggagccccct	cggggcgccg	gaccggcagc	ctctactgca	gagtgggcat	cggtttccat	300
55	ctgcagatct	accgggatgg	caaagtcaat	ggatcccacg	aagccaatat	gttaagtgtt	360
	ttggaaatat	ttgctgtgtc	tcaggggatt	gtaggaatac	gaggagtgtt	cagcaacaaa	420
	tttttagcga	tgtcaaaaaa	aggaaaactc	catgcaagtg	ccaagttcac	agatgactgc	480
	aagtccaggg	agcgttttca	agaaaatagc	tataatacct	atgcctcagc	aatacataga	540
	actgaaaaaaa	cagggcgggg	gtggtatggt	gccttgaata	aaagaggaaa	agccaaacga	600
60	gggtgcagcc	ccgggggtta	acccagcat	atctctaccc	atcttcttcc	aagattcaag	660
	cagtcggagc	agccagaact	ttctttcacg	gttactgttc	ctgaaaagaa	aaatccacct	720
	agccctatca	agtcaaatag	tcccctttct	gcacctcgga	aaaataccaa	ctcagtgaag	780

tacagactca agtttcgctt tggataa 807

<210> 84  
5 <211> 649  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
10 <302> FGF8  
<310> NM006119

<400> 84  
15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60  
caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120  
ctggtgacgg atcagctcag ccgccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180  
agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcatac acgccatggc agaggacggc 240  
gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtccga 300  
ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360  
20 aacggcaaa gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420  
ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg ccggcccccgc 480  
aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540  
ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccg gcccttcacg 600  
cgagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

<210> 85  
30 <211> 2466  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<300>  
35 <302> FGFR2  
<310> NM000141

<400> 85  
atggtcagct ggggtcgttt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60  
gcccggccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120  
aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggtgcgc caggggagtc gctagaggtg 180  
40 cgctgcctgt tgaagatgc cgccgtgata agttggacta aggatggggt gcacttgggg 240  
cccaacaata ggacagtgtt tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagcctaga 300  
gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360  
atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatggtgcg 420  
gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480  
45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540  
gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600  
gagcatcgca ttggaggcta caaggtagca aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660  
gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatagaata cgggtccatc 720  
aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggccccat cctccaagcc 780  
50 ggactgcctg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaaggtt 840  
tacagtgatg cccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900  
tacgggcccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960  
gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020  
acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080  
55 ccagtcctg gaagagaaaa ggagattaca gcttcccag actacctgga gatagccatt 1140  
tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcatcct gtgccgaatg 1200  
aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260  
cgtatcccc tgccggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320  
aacaccccgc tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380  
60 gcagggggtc ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440  
ctgacactgg gcaagcccc ttccttgggc aagtggatc ggccggaagca 1500  
gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgcc a cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620  
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctgggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680  
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740  
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800  
 5 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860  
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920  
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980  
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag cctgttttga tagagtatac 2040  
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaaatgt gggagatctt cactttaggg 2100  
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160  
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220  
 catgcagtg cctccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280  
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340  
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400  
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460  
 acatga 2466

<210> 86  
 20 <211> 2421  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 25 <302> FGFR3  
 <310> NM000142

<400> 86  
 30 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60  
 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120  
 ccagagcccg gccagcagga gcagttggtc ttccggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180  
 tgtccccgc cgggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg 240  
 ctggtgccct cggagcgtgt cctgggtggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300  
 cacgaggact ccggggccta cagctgcgcg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360  
 35 ttcagtgtgc ggggtacaga cgctccatcc tccggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420  
 gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc ccttactgga cacggcccga gcggtggac 480  
 aagaagctgc tggccgtgccc ggccgcacaac accgtccgct tccgtgccc agccgtggc 540  
 aaccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcagg agttccgcgg cgagaccgc 600  
 attggaggca tcaagctgcg gcacagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660  
 40 tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720  
 tacacgctgg acgtgctgga gcgtccccg caccggccca tctgcaggc ggggctgccc 780  
 gccaacccaga cggcgtgtgt gggcagcgcac gtggagtctc actgcaagggt gtacagtgc 840  
 gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggagggtga acggcagcaa ggtggggccc 900  
 gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaacaccac cgacaaggag 960  
 45 cttagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgcctg 1020  
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgt gccagccgag 1080  
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtggtgatg caggcatcct cagctacggg 1140  
 gtgggcttct tctgttcat cctgggtgtg gcggtgtgta cgctctgccc cctgcgcagc 1200  
 cccccaaga aaggcctggg cccccccacc gtgcacaaga tctcccgctt cccgtcaag 1260  
 50 cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcac 1320  
 gcaaggctgt cctcagggga gggcccccac ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct 1380  
 gccgacccca aatgggagct gtctcggggc cggctgaccc tgggcaagcc ccttggggag 1440  
 ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccggggccgc 1500  
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgat ccactgacaa ggacctgtcg 1560  
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620  
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcggggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag 1680  
 ggtaacctgc gggagtctct gcgggcgcgg cggcccccg gcctggacta ctctctgac 1740  
 acctgcaagc cgcccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgctctg tgcctaccag 1800  
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacagggg cctggctgcg 1860  
 60 cgcaatgtgc ttgtgaccga ggacaacgtc atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920  
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg 1980  
 atggcgctcg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcagt ctggctcctt 2040

5	ggggtcctgc gaggagctct cacgacctgt ttcaagcagc ctggacctgt agctcctcag agtgggggct	tctggggagat tcaagctgct acatgatcat tgggtggagga cggcgccctt ggggacgactc cgcggacgtg	cttcacgctg gaaggagggc gcgggagtg cctggaccgt cgagcagtac cgtgtttgcc a	gggggctccc caccgcatgg tggcatgccg gtccctaccg tccccgggtg cacgacctgc	cgtaccccgg acaagcccgc cgccctccca tgacgtccac gccaggacac tgcccccggc	catcctgtg caactgcaca gaggccacc cgacgagtac ccccgagctc cccacccagc	2100 2160 2220 2280 2340 2400 2421
10	<210> 87 <211> 2102 <212> DNA <213> Homo sapiens						
15	<300> <302> HGF <310> E08541						
20	<400> 87 atgcagaggg ctacccta accaatgtgc tttttgataa tgaaaaaaga gcatcattgg aatgtcagcc ggggtaaaga ggtgtttcac aagttgaatg caggcaagat aaagatatcc ggccatgggtg gcgctgacaa gtcaaggaga gtgtgggattc acctacgaga ctgatccaaa gacaagattg ctggactaac ggaaccaga atggaccctg gttgtgaagg ccaaaaggaa tggttagttt ggggtctttac ttggaattca cccagctggt ctgtcctgga aaaagaccag tattacgagt ggaaggtgac catgtgaggg ttggtgtcat gagtagcata ca	acaaaggaaa caaaatagat taatagatgt agcaagaaaa atttggccat taaaggacgc ctggagttcc cctacaggaa aagcaatcca catgacctgc ttgtcagcgc cgacaagggc ctatactcct tactatgaat aggctacagg tcagtatcct aaattactgc catccgagtt ttatcgtggg atgttcaatg tgcaagtaag gtgctacacg tgataccaca acaattgcga gagatacaga tgcacgacag tgatgtccac atatggccct tgattttggt ttgcagtgtt ggcacatctc tctgaatgag ggattatggt tgttcctggt ttatgcaaaa	agaagaaata ccagcactga actaggaata caatgcctct gaatttgacc agctacaagg atgataccac aactactgtc gaggtacgct aatggggaga tgggatcatc tttgatgata gacctcaca gacactgatg ggcactgtca cagcagcatg cgaaatccag ggctactgct aatggcaaaa tgggacaaga ctgaatgaga ggaaatccac cctacaatatg gttgtaaatg aataaacata tgtttccctt ggaagaggag gaaggatcag agtacgattg tatggctggg tatataatgg tctgaaatat ggcccacttg cgtggatgtg tggatacaca	caattcatga agataaaaac aaggacttcc ggttcccctt tctatgaaaa gaacagtatc acgaacacag gaaatcctcg acgaagtctg gttatcgagg agacaccaca attattgccg cccgctggga ttcttttgga aacaactgaa ataccatttg acatgactcc atgggtctga cccaaattcc attatatggg acatggaaga attactgccg tcattccttg tcaatttaga ggattccaac tctgcggagg ctcgagactt atgagaaatg atctggtttt atttacctaa gctacactgg gaaatggaga gtgctggggc tttgtgagca ccattccaaa aaattatttt	attcaaaaaa caaaaaagtg attcacttgc caatagcatg caaagactac tatcactaag ctttttgccct aggggaagaa tgacattcct tctcatggat ccggcacaaa caatcccgat gtactgtgca aacaactgaa gaatggaatt tgaaaatttc atcacccctgg aaactgtgat caacttatcc cttacatcgt aaatccagat ggattattgc ccatcccgtg acgaacaac atcattgata gaaagattat caaacagggt aatgaagctt ttatggatgc attgatcaac atgcagccag atgcaagatt tgaaaagatt acataaaatg tcgtcctggt aacatataag	tcagcaaaaga aatactgcag aaggcttttg tcaagtggag attagaaact agtggcatca tcgagctatc gggggaccct cagtgttcag catacagaat ttcttgccctg ggccagccga attaaaaacat tgcattccaag ccatgtcagc aagtgaagg tgttttacc atgtcacatg caaacaagat catatcttct gatgatgctc cctatttctc atatcttgtg ataggatgga aaggagagtt gaagcttggc ctaagtgtt gccaggcctg acaattcctg tatgatggcc catcatcgag ggcattggag agaatggttc atttttgtcc gtaccacagt	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740 1800 1860 1920 1980 2040 2100 2102
60	<210> 88 <211> 360 <212> DNA <213> Homo sapiens						

<300>  
 <302> ID3  
 <310> XM001539

5 <400> 88  
 atgaaggcgc tgagcccggt gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgtgcct gtcggaacgc 60  
 agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120  
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcccgaac tggtagcccg agtcccagaga 180  
 ggcactcagc ttagccaggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240  
 10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga cccctgatg gcccacacct tcccatccag 300  
 acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89  
 15 <211> 743  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 20 <302> IGF2  
 <310> NM000612

<400> 89  
 25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgtcttctca ccttcttggc cttgcctcg 60  
 tgctgcattg ctgcttaccg ccccgatgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120  
 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgaag ccgtgtgagc 180  
 cgctgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240  
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagaggagc gtgacacccc tccgaccgtg 300  
 cttccggaca acttccccag ataccccgtg ggcaagtct tccaatatga cacctggaag 360  
 30 cagtcacccc agcgctcgcg caggggcctg cctgcctcc tgcgtgcccg ccggggtcac 420  
 gtgctcgcca aggagctcga ggcgttcagg gagggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480  
 ctacccacccc aagaccccg ccccgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540  
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600  
 acggagcgttt ccatcaggtt ccatcccgaa aatctctcgg tccacgtcc cctggggcct 660  
 35 tctcctgacc cagtccccgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720  
 ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90  
 40 <211> 7476  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 45 <302> IGF2R  
 <310> NM000876

<400> 90  
 50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctggggccccg cgcgcgcccg ccgcccgcag 60  
 cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctctctctg ccccggggtc caccgagcc 120  
 caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180  
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240  
 agtgcgtgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatc attcagtggg tgactctgtt 300  
 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360  
 55 ggcacaaaac acagagtcca gagcagcatt gccttctgt gtgggaaaac cctgggaact 420  
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480  
 tgcaagaaag acatatataa agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540  
 ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgatc aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600  
 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660  
 60 ccagggtcac agctgcgggc ctgtccccc ggactgccg cctgcctggg aagaggacac 720  
 caggcggttg atgttgacca gcccggggc ggactgaagc tgggtgcgaa ggacaggctt 780  
 gtcctgagtt acgtgagggg agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcgggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtgaggata	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgcccagag	cggagggttca	tcctatatatt	cagatggaaa	agaatatattg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atcacagtctt	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	attttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggg	ttcagcggat	gagcgtcata	aacttttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctgggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	agaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtcgc	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagg	acgcggcagt	gtgtgcactg	1620
	gataaaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctt	ctcccatgaa	agagaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatggtgat	gattgtgggtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgcttttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggctctt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagtgtgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggccccgt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaa	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcata	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctgggaatg	cgtagtgacc	gacctctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaatctga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagt	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggtttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtgggttag	2580
30	gacacggca	gctctctct	ggaatacgtg	aattgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtgggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggaattg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgctcttggc	2880
35	attgggaaga	tttttatggt	taatgtctgc	ggcacaaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcatcact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgctccgctt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggggccc	ctcaaattcc	tgcatacaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	ttgaaaccg	cgttggcctg	tgttctctct	3240
	ccagtggaact	gccaagtcat	cgacctgggt	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgagg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtgcagat	gagtcctcaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgtttgc	3660
	agagtggaa	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcggt	agcgtggcgg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttctct	agacgtctgc	cccacaagtg	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcatgtcagg	aaaagcggga	accgcaagg	tttcacaaa	tggcagggtc	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttgttaaaa	atgaacttca	cgggggggga	cacttgccat	3960
	aaggtttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtattttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaa	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tccgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgctcc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tcactgggac	gggggacccg	4200
	gagcactacc	tcataaatgt	ctgcaagtct	tggccccgc	aggetggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggta	4320
	agggacggag	ctcagtggag	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatggt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtaac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

5 ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620  
 gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680  
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740  
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800  
 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttcgtgt gcaggcctga ggccggggcca 4860  
 accaataggc ccatgtcatc ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920  
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980  
 gttgacttgt ctcccttat tcatcgcact ggtggttatg aggcttatga tgagagtga 5040  
 gatgatgcct ccgataccaa ccttgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100  
 10 atgcacgcag tgccctgtcc tgcggagacc gctgtgtgca aagttcctat tgatgggtccc 5160  
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220  
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280  
 ctcatcgctg ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340  
 agcgagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagtga 5400  
 15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctctcttaca gcttcaactt gtccagcctt 5460  
 tccacgcagc cctttaagggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520  
 tttgcagtgc ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580  
 accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640  
 gaagcgggtc ttttaagtta cgtgaatggg gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700  
 20 gtccctctgt tcttccctt catattcaat gggaaagagt acgaggagt catcatagag 5760  
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820  
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagt tgatgaagat 5880  
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940  
 tggaaaacaa aagttgtctg cctccaaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000  
 25 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctggctcct ggtccacaac 6060  
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aaggggccct gggctgctct 6120  
 gaaagggcca gcatattgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggctcct gggactcgtt 6180  
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtg tcacgtactc caaaggttat 6240  
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcacccctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacgggt 6300  
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360  
 tcccggtctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tgggtgaatgg gaccatcacc 6420  
 aaccctataa atggcaagag cttcagcctc ggagataatt attttaagct gttcagagcc 6480  
 tctggggaca tgaggaccaa tggggacaaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540  
 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gccaacgat 6600  
 35 cagcacttca tcgggaaagt tggaacctct gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660  
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttctctt aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720  
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780  
 cagcagactg ccgactgccca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840  
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggt gacgacgggc agatgcacaa ggggtgttca 6900  
 40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcgtgtctc agcctgctgc tgggtggcgt cactgtctgc 6960  
 ctgctggccc tgtgtctcta caagaaggag agggaggaaa cagtataag taagctgacc 7020  
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc taaaaatact caaaggtgaa taaggaagaa 7080  
 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140  
 cagggaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200  
 45 tccctgcatg gggatgacca ggacagtga gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260  
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agtcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320  
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380  
 aaaggggaagt ccagctctgc acagcagaag acagtgaagt ccaccaagct ggtgtccttc 7440  
 50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

&lt;210&gt; 91

&lt;211&gt; 4104

&lt;212&gt; DNA

55 &lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; IGF1R

&lt;310&gt; NM000875

60

&lt;400&gt; 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgtctg gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggatcatccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccaaagga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgtggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgcccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggctg	gcaccgagaa	caatgagtg	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccggccaa	cacctacagg	tttgagggtc	ggcgctgtgt	ggacgtgac	840
	ttctgcgcca	acatctcag	cggcgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatcccgac	900
15	ggcgagtgc	tgaggagtg	ccctcgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaagggtc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttccagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgaggtgg	tccggggcta	cgtgaagatc	gccattctc	atgccttgg	ctcctgttc	1200
20	ttcctaaaaa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactcttc	1260
	tacgtctctg	acaaccagaa	cttgacgcaa	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcgggg	gactaaaggg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gagctcctgc	atttcacctc	caccaccagc	1500
25	tcgaagaatc	gcctcatcat	aacctggcac	cggtaccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atgggtggacg	tggacctccc	gccaacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctcac	catggtggag	aacgaccata	tccgtggggc	caagagtga	1800
30	atcttgtaca	ttcgacccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttgagcgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacatt	2040
	gaggaggtca	cagagaaccc	caagactgag	gtgtgtgggtg	gggagaaagg	gccttgcctg	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gcccagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttcttgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccga	cccggaaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacagggtc	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaaggga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcactgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagttg	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaagctaa	accggctaaa	ccgggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	cccgtcgctg	tcctgttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	ccggagtagc	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttcctgat	gagtgaggag	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggctgctt	gggattggtc	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgctgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaa	3300
55	aatccagtc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcgagatt	ttggtatgac	gcgagatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtgc	tgcccggtgc	ctggatgtct	3540
	cctgagtc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggc	cttcgggggc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtcctctgct	tcgtcatgga	ggcgccctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcttgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcat	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctg	3780



```

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
tacagcgagg agaacaagct gcccagagcc gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
gagagcgctc ccctggaccc ctcggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020
5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
10 <211> 726
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

<300>
15 <302> PDGFB
    <310> NM002608

<400> 92
20 atgaatcgct gctgggcgct cttcctgtct ctctgctgct acctgctct ggtcagcgcc 60
   gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
   tttgatgata tccaacgcct gctgcaaggga gaccccgagg aggaagatgg ggccgagttg 180
   gacctgaaca tgaccgcctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
   aggagcgctg gttccctgac cattgctgag cgggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
   accgaggtgt tcgagatctc cgggcgcctc atagaccgca ccaacgcaa cttcctggtg 360
25 tggccgcctt gtgtggagggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
   tgccgccccca cccagggtgca gctgcgacct gtccagggtga gaaagatcga gattgtgctg 480
   aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
   gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600
   gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtcgcgcg gccccccaag 660
30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcac gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720
   gcctag 726

<210> 93
35 <211> 1512
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

<300>
40 <302> TGFbetaR1
    <310> NM004612

<400> 93
45 atggaggcgg cggtcgctgc tccgcgtccc cggtgctcc tcctcgtgct ggccggcggcg 60
   gcggcggcgg cggcggcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
   tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
   accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
   gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
   tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
50 cttggtcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgtctcgt ctgcatctca 420
   ctcatgttga tggctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
   gaagagagcc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
   atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcagggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
   attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtogatttgg agaagtttgg 660
55 agaggaaagt ggcggggaga agaagttgct gtttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720
   tcgtggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaatgt tacgtcatga aaacatcctg 780
   ggattttatg cgcagacaaa taaagacaat gttacttgga ctacgtctct gttggtgtca 840
   gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaaca gatacacagt tactgtggaa 900
   ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
60 gttggtagcc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
   gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
   gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

```

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtagcct	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	agggtctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgccatgtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtctttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aagcttgtct	ttaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaatacccct	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aacccggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tgaataatcc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgcg	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccaggga	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgtctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
50	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatact	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatctgg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcattctacg	gaccgttaag	cggggcaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tactttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggccgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640  
 gctctcatgt ctgaactcaa gatectcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700  
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760  
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820  
 aaagggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880  
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940  
 aagtccctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000  
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060  
 10 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatc ggagaagaac 3120  
 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180  
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240  
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgtt tgctgtggga aatattttcc 3300  
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420  
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480  
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600  
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720  
 20 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780  
 ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840  
 tcttttgggt gaatgggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggtctcaac 3900  
 cagacaacgc gtagaccagc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95  
 <211> 4017  
 30 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> Flt1  
 35 <310> AF063657

<400> 95  
 atggctcagct actgggacac cggggctcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60  
 40 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggcacccag 120  
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180  
 tgggtctttgc ctgaaatggg gagtaaggaa agcgaaggc tgagcataac taaatctgcc 240  
 tgtggaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300  
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtaccta cttcaaagaa gaaggaaaca 360  
 45 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420  
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480  
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540  
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600  
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660  
 50 ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720  
 aaattactta gaggccatac tcttgtcctc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780  
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840  
 cgaattgacc aaagcaattc ccattgcaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900  
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960  
 55 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020  
 cagcaggtgc ttgaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080  
 gcatttccct cgccggaagt tgtatgggta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140  
 gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200  
 gggaaattata caatcttgcg gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260  
 60 actcaattg caatgtgaa accccagatt tacgaaaagg cgtgtctatc gtttccagac 1320  
 ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380  
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccct tgtaaccata atcattccga agcaagggtg 1440  
 gacttttgtt ccaataatga agagtcttt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcatggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgcctaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagttcttat	acagagacgt	tacttggaat	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaa	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctgtt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagttcag	catacctcac	tggtcaagga	acctcggaca	agtctaattc	ggagctgac	2280
	actctaocat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttcctttgga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggtcataag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaa	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtgggttaacc	tgctgggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	atTTTTTctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgtgtgt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttcagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggaccttg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccggtatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctcttga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggaactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcagaactt	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgcttctctc	gaggacttct	tcaaggaaa	tatttcagct	3600
	ccgaagttaa	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccca	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgtctca	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agtttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaggaa	aatcgcgtgc	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcgggtg	gtcctgtact	ccaccaccac	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgccgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagtg	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgacggggac	agcaccacct	cgagtggtgt	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcc	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcatc	360
	gagggcacca	cggccggccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	gggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctgtgtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tgcgaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggtgg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caacccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtgcgtg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	gggtgcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcacat	gcgtcgagt	gctcaaagga	1020
10	cccatcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	taccccccg	cagagtcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tgggtgctcaa	ggaggtgaca	gagggccagca	caggcaccta	cacctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggt	ggtgaatgtg	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacgggggtg	cccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cgcccttggg	caccctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcgc	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgcaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaagcc	1740
	gacagtacac	agtacgagca	tctgcgtctg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	accgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	cacctctctg	1860
	gccgccagcc	tggaggagggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccgagca	cgagggccac	tatgtgtgcg	aagtgcaga	ccggcgagc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tccgtgcagg	ccctggaagc	ccctcggtc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctggtgaac	gtgagcgact	cgctggagat	gcagtgtctg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcggt	tggtacaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tgcacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgtatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttgtc	2340
	ggtagccggc	tcacgcgtgt	cttctctctg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	ccacgcgaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagt	ctcggtacg	gcgccttcgg	gaagggtggtg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	aacgtggtc	aacctcctcg	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tgggtgatcgt	ggagtctctg	aagtagcgca	acctctccaa	cttctgcgcg	2820
40	gccaagcggg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacaggggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggtgag	ccgctgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtga	tcacacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgtgtgcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagacccgga	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggccccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgcagt	gtggtccttt	3300
	gggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtacctggg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgaggggccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcca	tacgccgcat	catgctgaac	tgtgtgtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctggtgga	gatcctgggg	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgcagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgcgaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccaggtat	tacaactggg	tgtcctttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttcctcc	aggatgaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	accccaacga	cctacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tcggaggaggt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97  
 <211> 4071  
 <212> DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; KDR

5 &lt;310&gt; AF063658

&lt;400&gt; 97

	atggagagca	agggtgctgct	ggcgcgtcgcc	ctgtgggtctt	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggttttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgct	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtctttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcog	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtta	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aacccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tgatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaatacc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcct	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctgggtattg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttggtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtctg	gagaggagag	1620
35	aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcacaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	ctctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaagag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtg	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcacctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggt	cttttggcca	agtgtatgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acctgcagga	cagtacgagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattgggtc	accatctcaa	tgtaggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaiaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtagggag	2940
	aagtccctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttccctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaiaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctottatc	ggagaagaac	3120
60	gtggttaaaa	ctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgctt	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctgggtc	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360  
 gaaggaaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420  
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga ccacgctttt cagagttggt ggaacatttg 3480  
 5 ggaatctctt tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540  
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600  
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660  
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agcggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720  
 gatatcccg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatccag atgacaacca gacggacagt 3780  
 10 ggtatggttc ttgctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840  
 tcttttggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggtctaaac 3900  
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960  
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020  
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15 <210> 98  
 <211> 1410  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> MMP1  
 <310> M13509

25 <400> 98  
 atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60  
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120  
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180  
 30 gttgaaaaat tgaagcaaata gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240  
 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300  
 gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtacag gattgaaaat 360  
 tacacgccag atttgccaaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420  
 tggagtaatg tcacacctct gacattccacc aaggtctctg aggggtcaagc agacatcatg 480  
 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540  
 35 cttgctcatg cttttcaacc aggccagggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600  
 gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660  
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720  
 accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780  
 ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccac cggccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840  
 40 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900  
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960  
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020  
 cgggttttca aagggataaa gtactgggct gttcagggac agaatgtgct acacggatac 1080  
 cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140  
 45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggat 1200  
 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260  
 ggaattggcc acaaagtga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320  
 ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380  
 50 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

<210> 99  
 <211> 1743  
 <212> DNA  
 55 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> MMP10  
 <310> XM006269

60 <400> 99  
 aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcattc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

```

5  agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
   tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
   aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
   ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
10 tcttgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacact 360
   tacatacagg attgtgaatt atacaccaga ttggccaaga gatgctgttg attctgccat 420
   tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
   aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
   tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
15 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
   cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
   tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
   tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaaccct 840
   ggtgccacaca aaatctgttc cttcgggatc tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
20 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960
   ttggcgaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
   ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
   ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaatatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
   aggcatccat accctgggtt ttctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
25 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
   tagccagtc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttag 1320
   gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
   acagtttgag tttgaccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
   gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
30 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tgggttaattt ttctgcatg ttctgtgact 1560
   gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
   acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
   atgtatttcc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
   ctt
35 <210> 100
   <211> 1467
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens
40 <300>
   <302> MMP11
   <310> XM009873
45 <400> 100
   atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
   ctgctgtgct tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcggga cgcccaccac 120
   tccatgccc agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagcccgga 180
45 cctgcccctg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
   ggcgtgccc accatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
   tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 360
   ttggtgcagg agcagggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgatgtg 420
50 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggcctgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
   aggtactggc atggggacga cctgcccgtt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 540
   ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
   atcgggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
   ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
   taccactga gtctcagcc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
55 tggcccaactg tcacctccag gaccccagcc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 840
   gagattgcac cgctggagcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
   gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
   gggggccagc tgcagcccg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
60 agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaagggtgt 1080
   cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtctggggc ccgcaccct caccgagctg 1140
   ggcctggtga ggttcccggt ccatgctgcc ttggtctggg gtcccgagaa gaacaagatc 1200
   tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccaccca gcaccggcg tgtagacagt 1260

```



cccgtgcccc gcaggggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320  
 caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380  
 gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcctgactt ctttggtgtg 1440  
 gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

5

<210> 101  
 <211> 1653  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

10

<300>  
 <302> MMP12  
 <310> XM006272

15

<400> 101  
 atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60  
 agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120  
 tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180  
 20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240  
 acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300  
 agggaaatgc cagggggggc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360  
 tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420  
 tggagtaatg ttacccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480  
 25 gtgggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540  
 ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600  
 gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780  
 30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900  
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt ccccaacctac 960  
 aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020  
 ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080  
 35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140  
 ttcaaagaca ggttcttctg gctgaaggtt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200  
 atttcttctt tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260  
 agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttaagacca 1320  
 gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380  
 40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440  
 tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaact gattaccaag 1500  
 aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagtccttct actctaaaaa caaatactac 1560  
 tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620  
 45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102  
 <211> 1416  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

50

<400> 102  
 atgcacccag gggctcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcggggccctg 60  
 ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgcagag 120  
 55 cgctacctga gatcactacta ccactcctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagatgca 180  
 gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagctct tcttcggctt agaggtgact 240  
 ggcaaaacttg acgataaacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300  
 gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattggt ccaaaatgaa tttaacctac 360  
 agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420  
 60 gccttcaaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480  
 gctgacatca tgatctcttt tggaaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540  
 ccctctggcc tgctggctca tgcttttcct cctgggcca aattatggagg agatgcccac 600

tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggtgct 660  
 gcgcatgagt tcggccactc cttaggctct gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720  
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcttgatga cgatgtacaa 780  
 5 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840  
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900  
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960  
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020  
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080  
 10 gacattcttg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140  
 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200  
 caggtctgga gatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260  
 gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320  
 atctatTTTT tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380  
 15 cgcgtcatgc cagcaaattc cattttgtgg tgtaa 1416  
  
 <210> 103  
 <211> 1749  
 <212> DNA  
 20 <213> Homo sapiens  
  
 <300>  
 <302> MMP14  
 <310> NM004995  
 25  
 <400> 103  
 atgtctcccg ccccaagacc ccccggttgt ctctgctcc ccttgcctac gctcggcacc 60  
 gcgctcgctt ccctcggtc gcccaaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120  
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc acccagtc 180  
 30 ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240  
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300  
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360  
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420  
 tacgaggcca ttgcgaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480  
 35 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgacat catgatcttc 540  
 tttgcgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctctggcc 600  
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660  
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcttgggtggc tgtgcacgag 720  
 ctgggccaatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcaccttt 780  
 40 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccg gggcatccag 840  
 caactttatg ggggtgagtc aggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900  
 tcccggcctt ctgttctga taaacccaaa aacccacact atgggcccga catctgtgac 960  
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020  
 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgccat tggccagttc 1080  
 45 tggcggggcc tgctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgctc 1140  
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200  
 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260  
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320  
 50 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380  
 gagtctccca gaggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaacttact ctacaagggg 1440  
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500  
 gccctgaggg actggatggg ctgcccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560  
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg cggggcggt gagcgcggct 1620  
 55 gccgtggtgc tgcccgctg gctgctgctc ctggtgctgg cggtgggcct tgcagtcttc 1680  
 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740  
 aaggtctga 1749  
  
 <210> 104  
 60 <211> 2010  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; MMP15

&lt;310&gt; NM002428

5

&lt;400&gt; 104

atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
cgggaggagg	cggcgcggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tgggtgcttct	gggctgcctg	120
ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccaccatgc	gttccgcca	gatcttgccc	240
tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtgt	gctcgacgaa	300
gagaccaagg	agtggatgaa	gcggcccccgc	tgtgggggtgc	cagaccagtt	cggggtacga	360
gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaaac	420
aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
atggaggcgg	tgcgagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgccccct	ggtcttcocag	540
gaggtgcctt	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
tttgcccttg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtgg	ctttctggcc	660
cacgcctatt	tccttgggcc	cgccctaggc	ggggacacccc	attttgacgc	agatgagccc	720
tggaccttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctgggtggc	agtgcagtag	780
ctgggccacg	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagagg	acgatctccg	tggcatccag	900
cagctctacg	gtaccccaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
ccacggcggc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgccccggc	ctccccagcc	accaccccca	1020
ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
cggcccgacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
cgcggggaga	tgttcgtgtt	caagggccgc	tggttctggc	gagtcgggca	caaccgcgtc	1200
ctggacaact	atcccatgcc	catcgggcac	ttctggcgctg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
gtgccttacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtagaccg	ctactggctc	1320
tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
atcccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttcctgagc	1560
aatgacgcag	cctacaccta	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
cgctgcgga	tggagccggg	ctaccccagg	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
gggggtgag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggaggtg	1860
gcacggacgg	tgaacgtggt	gatggtgctg	gtgccactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
ggcctcacct	acgcgctggt	cgagatcgag	cgcaagggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

&lt;210&gt; 105

&lt;211&gt; 1824

45

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;300&gt;

&lt;302&gt; MMP16

50

&lt;310&gt; NM005941

&lt;400&gt; 105

atgatctttac	tcacatttcag	cactggaaga	cgggttgatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
ttttctcttg	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
ttcaatgtgg	aggtttgggt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	cccagaatg	180
tcagtgtctg	gctctgcaga	gacctgcag	tctgccttag	ctgccatgca	gcagttctat	240
ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgctc	aaagcgatat	360
gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
ccaaaagttag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccttttgat	600

```

5  ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
   catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
   tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
   actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaat 840
   gatgattttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
   agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
   gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
   aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
   aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
10  attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
   gggaattttg tgttctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
   cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tgggtattgat 1320
   tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatatttg 1380
   agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
15  aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
   ttctacaaag gaaaggagta ttggaaatc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
   catccaagat ccactctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
   gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
   actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattcttg ccttatgcct ccttgtattg 1740
20  gtttacactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
   cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

```

```

25  <210> 106
     <211> 1560
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens

```

```

30  <300>
     <302> MMP17
     <310> NM004141

```

```

35  <400> 106
   atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcatectgg acgaggccac cctggccctg 60
   atgaaaaccc cacgtgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccaggc tcgcaggaga 120
   cgccaggctc cagccccac caagtgaac aagaggaaac tgtcgtggag ggtccggacg 180
   ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
   aagggtctgga gcgacattgc gccctgaac ttccacgagg tggcggggcag caccgccgac 300
   atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct acccttcga cgccccggc 360
40  ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgccgggga caccacttt 420
   gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
   gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt gggttaaagg atgtggccgc tgcacactcc 540
   atcatgcggc cgtactacca gggcccggtg ggtgacccgc tgcgctacgg gctccccctac 600
   gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
45  cagcccgagg agcctccctt gctgccggag cccccagaca accggtccag cgccccgccc 720
   aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggt 780
   gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctggtg 840
   tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
   gtggacgccg tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttta aggagacagg 960
50  tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
   agcctccgcg ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacaaatga caggacttat 1080
   ttctttaagg accagctgta ctggcgtac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccggc 1140
   taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtccccagca cgctggacga cgccatgcgc 1200
   tggctcgacg gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
55  gactggaggg tggcacccgg gtaccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
   gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgcc 1380
   cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
   tctggggcat cctctccccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
60  ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccctg tggacagcgg ccaggccctt gacgctatga 1560

```

```

<210> 107

```

<211> 1983  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

5 <300>  
<302> MMP2  
<310> NM004530

<400> 107  
10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60  
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcccgc cgcgcgcca tcatcaagtt ccccggcgat 120  
gtcgcgccca aaacggacaa agagtggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180  
ccaaggaga gctgcaacct gttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240  
tttgactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagacat gcggaagcca 300  
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctgcgaagcc caagtgggac 360  
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccc agagacagtg 420  
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccact gcggttttct 480  
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540  
ggataccctt ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggt 600  
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaagtg 660  
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gactactgca agttccccct ctgttcaat 720  
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780  
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtccccatga agcctgttct 840  
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900  
25 tcctatgaca gctgcaccac tgaggccgc acggatggct accgctggtg cggcaccact 960  
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccttg agaccgcat gtccactgtt 1020  
ggtgggaact cagaagggtc cccctgtgtc tcccccttca ctttcctggg caacaaatat 1080  
gagagctgca ccagcgcgg cgcgagtgc ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140  
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200  
30 gcagcccacg agtttgcca cgccatgggg ctggagcact cccaagaccc tggggccctg 1260  
atggcaccca ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt ccaggatga catcaagggc 1320  
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cccccaca 1380  
ctgggcccctg tctctctga gatctgcaa caggacattg tttttgatgg catcgctcag 1440  
atcgttgggt agatcttctt cttcaaggac cgggttcattt ggcggactgt gacgccacgt 1500  
35 gacaagccca tggggccctt gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560  
gatgcggtat acgaggccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620  
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaacca agccactgac cagcctggga 1680  
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740  
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800  
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860  
gtggacctgc agggcgcgcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920  
gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980  
tga 1983

45 <210> 108  
<211> 1434  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

50 <300>  
<302> MMP2  
<310> XM006271

55 <300>  
<302> MMP3  
<310> XM006271

<400> 108  
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60  
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120  
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180



<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagcctct	ggcagccctt	ggtcctgggtg	ctcctgggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
cccagacagc	gccagtcac	ccttgctgctc	ttccctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
10 gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatggtt	acactcgggt	ggcagagatg	180
cgtggagagt	cgaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
cccagaccg	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acggtgcggg	300
gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcggaa	gacttgccgc	gggcggtgat	tgacgacgcc	420
15 tttgcccgcg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgccgc	tcaccttcac	tcgcgtgtac	480
agccgggacg	cagacatcgt	catccagttt	gggtgcgcgg	agcacggaga	cgggtatccc	540
ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcctttcctc	ctggccccgg	cattcaggga	600
gacgccatt	tcgacgatga	cgagttgtgg	tccctgggca	agggcgctcg	ggttccaact	660
cggtttgga	acgcagatgg	cgcggcctgc	cacttcccct	tcactctcga	gggcgcgtcc	720
20 tactctgcct	gcaccaccga	cggctcgtcc	gacggcttgc	cctgggtgcag	taccacggcc	780
aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	caccaggac	840
ggcaatgctg	atgggaaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
gctgcacca	cggacggctg	ctccgacggc	taccgctggt	gcgccaccac	cgccaactac	960
gaccgggaca	agctcttcgg	cttctgcccg	acccgagctg	actcgacggt	gatggggggc	1020
25 aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
tgtaccagcg	agggccgcgg	agatgggcgc	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
agcgacaaga	agtggggctt	ctgccgggac	caaggataca	gtttgttcc	cgtggcggcg	1200
catgagttcg	gccacgcgct	gggcttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
cctatgtacc	gcttactga	ggggccccc	ttgcataagg	acgacgtgaa	tggcatccgg	1320
30 cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
cccacggctc	ccccgacggt	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggcccca	caggtcccc	cactgctggc	1500
ccttctacgg	ccactactgt	gcctttgagt	cgggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
ttcgacgcca	tcgcggagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
35 cgattctctg	agggcagggg	gagccggccg	cagggccctc	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
ccgcgcgtgc	cccgcagct	ggactcggtc	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
ttcttctctg	ggcgccaggt	gtgggtgtac	acaggcgcgt	cgggtgctggg	cccagggcgt	1800
ctggacaagc	tgggcctggg	agccgacgtg	gcccaggtga	ccggggccct	ccggagtggc	1860
agggggaaga	tctgctgtt	cagcgggcgg	gcctctgga	ggttcgacgt	gaaggcgcag	1920
40 atgggtggatc	cccggagcgc	cagcggggtg	gaccggatgt	tccccggggt	gcctttggac	1980
acgcacgacg	tcttccagta	ccgagagaaa	gcctatttct	gccaggaccg	cttctactgg	2040
cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggctacgt	gacctatgac	2100
atcctgcagt	gccctgagga	ctag				2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

atggctgacg	ttttcccggg	caacgactcc	acggcgctctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
gcccgc aaag	gggcgctgag	gcagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggacca	caaattcatc	120
gcgcgcttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggggtt	180
gggaacaag	gcttccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgcatgaa	240
60 tttgttactt	tttctgtcc	gggtgcggat	aagggaaccg	acactgatga	ccccaggagc	300
aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttacgga	agccccacct	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aaatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420

	aagcaatg	tcataatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagaggggg	480
	cggattttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaaccaaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
5	ccgcagtgga	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagtccc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	cagggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggatgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtga	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	ccggttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacggtgggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtattctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tgggtgggctt	atggcgctct	gttgtatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atctgtatgg	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctggt	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggagggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	cagggagatc	cagccacat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagtctctc	acacgaggac	agcccgtctt	aaaccacact	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttg	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
40	<400> 112						
	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcgcg	agcgagggcg	aggagagcac	ctgctgcttc	60
	gcccgcgaag	gcgcctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgcctct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tgcacaagcg	gtgcatgaa	240
45	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcgctgac	aagggtccag	cctccgatga	cccccgagc	300
	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgcgcggc	480
	cgcattctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgcac	ccaaaagtga	gagcaaacag	aagaccaaaa	ccatcaaagt	ctccctcaac	660
	cctgagtgga	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaaag	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atttgacaac	aattggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gattttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaaggatcat	gctttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgtctc	cagaccatgg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	ctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tattttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tggtcttctt	acagagtaag	1380



5 ggcatcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440  
 aagattgccg attttgccat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500  
 ttctgtggca ctccagacta catcgccccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560  
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620  
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacacaa cgtagcctat 1680  
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtgggc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740  
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800  
 cggatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860  
 10 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtctta 1920  
 acacctccc accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980  
 tttgttaact ctgaattttt aaaaccggaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113  
 15 <211> 2031  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 20 <302> PKC delta  
 <310> NM006254

<400> 113  
 25 atggcgccgt tcctgcgcac cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60  
 gacgagggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120  
 gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtgggaagtc gacgttcgat 180  
 gccacatct atgaggggag cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240  
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300  
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360  
 30 ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420  
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480  
 tttatcgcca ccttcttttg gcaaccaccc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtcttg 540  
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600  
 atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660  
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720  
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggatgaagca gggattaaag 780  
 tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840  
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccgg 900  
 agatcagact cagcctcctc agagcctgtt ggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960  
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020  
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080  
 gggaaggtgc tgcttgagga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140  
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatggttga gaagcgggtg 1200  
 ctgacacttg ccgagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260  
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320  
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380  
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440  
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500  
 50 ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccca 1560  
 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggctct tctgtacgag 1620  
 atgctcattg gccagtcctc cttccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680  
 cgtgtggaca cgccacatta tccccgtgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740  
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800  
 55 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttgga gccacccctc 1860  
 agggcccaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920  
 aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980  
 gctggcttct cctttgtgaa ccccaaatcc gagcacctcc tgggaagattg a 2031

60 <210> 114  
 <211> 2049  
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

```
atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgctct tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggaccctt atctgacggt gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccacac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
acctgcagct tccaggagct cgtcggcacg accggcgccct cggacacctt cgagggttgg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtataaa cccttaccgg gagtttcact 420
15 gaagctactc tccagagaga cggatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcgaaggg gagtccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
cagtgcgaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaata tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgcctcgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gcccctaact gtggggtaaa tgcggtggaa 900
cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atattttctcc aacctcgaaa 960
25 ctgctttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
attgggggta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggcctcctgtc tctggcccgcc aatcaccctt tcctcactca gttgttctgc 1260
30 tgctttcaga cccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg gggtgacttg 1320
atgtttccaca ttcagaagtc tgcgtgtttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgtttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggaggggg tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatatc 1560
35 gctccagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactggtg ggcaatgggc 1620
gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aaccccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
40 ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaattccc agaagatgtc 1920
agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgagggg 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049
```

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

```
atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac acctgtacct tacccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tgggaatatgt aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccga 240
aaattcgacg agcctcgctt acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggttctt gaatgggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagtgtg 480
```

gagtatggcc cctccgtgga ctggtggggc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540  
 ggacagcctc cctttgaggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600  
 gacgtgctgt acccagtctg gctcagcaag gaggtgttca gcatcttgaa agctttcatg 660  
 5 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgccatc 720  
 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780  
 ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840  
 acccggaag agccgtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900  
 gaggaattca aaggtttctc ctacttttgt gaagacctga tgccctga 948

10 <210> 116  
 <211> 1764  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

15 <300>  
 <302> PKC iota  
 <310> NM002740

20 <400> 116  
 atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60  
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120  
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttagacaacg aacagctctt caccatgaaa 180  
 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240  
 25 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgtt cccttgtgta 300  
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagaggtgca 360  
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420  
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480  
 aagtgcatac actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540  
 30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgcca tggatcagtc atccatgcat 600  
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660  
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720  
 ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttatgc caaagtactg 780  
 ttggttcgat taaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840  
 35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900  
 tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgctttc agacagaaaag cagattgttc 960  
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020  
 ctctctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080  
 catagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140  
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagataca 1200  
 accagcactt tctgtgttac tcctaattac attgtctctg aaatttttaag aggagaagat 1260  
 tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgttca tgtttgagat gatggcagga 1320  
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380  
 ctcttccaag ttattttgga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440  
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500  
 caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560  
 atggagcaaa aacagggtgt acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620  
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680  
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740  
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117  
 <211> 2451  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

60 <300>  
 <302> PKC mu  
 <310> XM007234

<400> 117

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60  
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatccttattg aagtggtctt gtcagcttcc 120  
 gccacctttg aagactttca gattcgtccc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180  
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240  
 5 tgtgaagggg gtgggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300  
 agcgggtgta ggcgggagaag gctctcaaac gtttccctca ctggggtcag caccatccgc 360  
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420  
 tcagagtctg ttatttggtcg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480  
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540  
 10 tcctacaccc gggccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600  
 cagggcttgc agtgcaaaag ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660  
 ccaaacact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720  
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780  
 atggatgata tggagaagc aatggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840  
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatc 900  
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960  
 aagagggaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020  
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080  
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140  
 20 gtaaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatcttc attgtttcga aatcactacg 1200  
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260  
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320  
 cagcatgccc ttatgccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380  
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta gaagtactgg gttctggaca gtttgggaatt 1500  
 25 atcagcacag tatatcagat ttttctgat gaagtactgg ctattaaaat cattgacaaa 1560  
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat tctacagaac 1620  
 ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1680  
 cttcatcacc ctggtgttgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1740  
 30 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1800  
 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcccagc 1860  
 cttcatttta aaaatatcgt tcactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1920  
 gctgatcctt ttctcaggt gaaactttgt gattttgggt ttgcccggat cattggagag 1980  
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 2040  
 35 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctctgtt gggtcacat ctatgtaagc 2100  
 ctaagcggca cattcccat taatgaagat gaagacatac acgaccaa atcagaatgca 2160  
 gctttcatgt atccaccaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatt 2220  
 aacaatttgc tgcaagttaa aatgagaaag cgtacagtg tggataagac cttgagccac 2280  
 ccttggctac aggaactatc gacctgggta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2340  
 40 gagcgctaca tcaccatga aagtgtatgc agaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2400  
 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtc gccacagtga cactctgag 2451  
 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagcgtgtca gcatcctatg a

<210> 118  
 45 <211> 2673  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 50 <302> PKC nu  
 <310> NM005813

<400> 118  
 55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60  
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgcccagctc 120  
 tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggctcagt gcatacagtt 180  
 tcattttctac tgcaaatggg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240  
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagtt tccagagtgt 300  
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcaaaaaac 360  
 60 attttcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420  
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480  
 tcttataaag ctctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

caaggactga aatgtgaagg ctgtggatta aattaccata aacgatgtgc cttcaagatt 600  
 ccaaataact gtagtggagt aagaaagaga cgtctgtcaa atgtatcttt accaggaccc 660  
 ggcctctcag ttccaagacc cctacagcct gaatatgtag cccttcccag tgaagagtca 720  
 catgtccacc aggaaccaag taagagaatt ccttcttgga gtggtcgccc aatctggatg 780  
 5 gaaaagatgg taatgtgcag agtgaaagtt ccacacacat ttgctgttca ctcttacacc 840  
 cgtcccacga tatgtcagta ctgcaagcgg ttactgaaag gcctctttcg ccaaggaatg 900  
 cagtgtaaag attgcaaatt caactgccat aaacgctgtg catcaaaagt accaagagac 960  
 tgccttgagg aggttacttt caatggagaa ccttcagtc tgggaacaga tacagatata 1020  
 ccaatggata ttgacaataa tgacataaat agtgatagta gtcgggggtt ggatgacaca 1080  
 10 gaagagccat cccccccaga agataagatg ttcttcttgg atccatctga tctcgatgtg 1140  
 gaaagagatg aagaagccgt taaaacaatc agtccatcaa caagcaataa tattccgcta 1200  
 atgagggttg tacaatccat caagcacaca aagaggaaag gcagcacaat ggtgaaggaa 1260  
 ggggtggatgg tccattacac cagcagggat aacctgagaa agaggcatta ttggagactt 1320  
 gacagcaaatt gtctaacatt atttcagaat gaactctggat caaagtatta taaggaaatt 1380  
 15 ccactttcag aaattctccg catatcttca ccacgagatt tcacaaacat ttcacaaggc 1440  
 agcaatccac actgttttga aatcattact gatactatgg tatacttcgt tgggtgagaac 1500  
 aatgggggaca gctctcataa tcctgttctt gctgccactg gagttggact tgatgtagca 1560  
 cagagctggg aaaaagcaat tcgccaagcc ctcatgcctg ttactcctca agcaagtgtt 1620  
 tgcactttctc cagggcaagg gaaagatcac aaagatttgt ctacaagtat ctctgtatct 1680  
 20 aattgtcaga ttcaggagaa tgtggatatc agtactgttt accagatctt tgcagatgag 1740  
 gtgcttggtt caggccagtt tggcatcggt tatggaggaa aacatagaaa gactgggagg 1800  
 gatgtggcta ttaaagtaat tgataagatg agattcccca caaaacaaga aagtcaactc 1860  
 cgtaatgaag tggctatatt acagaatttg caccatcctg ggattgtaaa cctggaatgt 1920  
 atgtttgaaa ccccagaacg agtctttgta gtaatggaaa agctgcatgg agatatgttg 1980  
 25 gaaatgattc tatccagtga gaaaagtcgg cttccagaac gaattactaa attcatgggtc 2040  
 acacagatac ttgttgcttt gaggaatctg cattttaaga atattgtgca ctgtgattta 2100  
 aagccagaaa atgtgtgtgt tgcatacaga gagccatttc ctgagtgaa gctgtgtgac 2160  
 tttggatttg cagcgcacat tggtgaaaag tcattcagga gatctgtggt aggaactcca 2220  
 gcatacttag cccctgaagt tctccggagc aaagggttaca accgttccct agatatgtgg 2280  
 30 tcagtgggag ttatcatcta tgtgagcctc agtggcacat ttctttttaa tgaggatgaa 2340  
 gatataaatg accaaatcca aaatgctgca tttatgtacc caccaaatcc atggagagaa 2400  
 atttctgggtg aagcaattga tctgataaac aatctgcttc aagtgaagat gagaaaacgt 2460  
 tacagtgttg acaaatctct tagtcatccc tggctacagg actatcagac ttggcttgac 2520  
 cttagagaat ttgaaactcg cattggagaa cgttacatta cacatgaaag tgatgatgct 2580  
 35 cgctgggaaa tacatgcata cacacataac cttgtatacc caaagcactt cattatggct 2640  
 cctaattccag atgatatgga agaagatcct taa 2673

<210> 119  
 40 <211> 2121  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<300>  
 45 <302> PKC tau  
 <310> NM006257

<400> 119  
 atgtcgccat ttcttcggat tggcttgctc aactttgact gcgggtcctg ccagtcttgt 60  
 50 caggggcgagg ctgttaaccc ttactgtgct gtgctcgta aagagtatgt cgaatcagag 120  
 aacgggcaga tgtatatcca gaaaaagcct accatgtacc caccctggga cagcactttt 180  
 gatgcccata tcaacaaggg aagagtcattg cagatcattg tgaaaggcaa aaacgtggac 240  
 ctcactctctg aaaccaccgt ggagctctac tcgctggctg agagggtgcag gaagaacaac 300  
 55 ggggaagacag aatatgtggt agagtgtaaa cctcaaggcc gaatgctaag gaatgcaaga 360  
 tactttcttg aaatgagtga cacaaaggac atgaatgaat ttgagacgga aggtctcttt 420  
 gctttgcatc agcgcggggg tgccatcaag caggcaaagg tccaccacgt caagtgccac 480  
 gagttcactg ccaccttctt cccacagccc acattttgct ctgtctgcca cgagtttgtc 540  
 tggggcctga acaaacaggg ctaccagtgc cgacaatgca atgcagcaat tcacaagaag 600  
 tgtattgata aagttatagc aaagtgcaca ggatcagcta tcaatagccg agaaaccatg 660  
 60 ttccacaagg agagattcaa aattgacatg ccacacagat ttaaagtcta caattacaag 720  
 agcccgacct tctgtgaaca ctgtgggacc ctgctgtggg gactggcacg gcaaggactc 780  
 aagtgtgatg catgtggcat gaatgtgcat catagatgcc agacaaagggt ggccaacctt 840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttctctggg	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatctttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggattttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttctctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctgc	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtgggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttcttttctt	tggcctggga	gcatccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggctctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactggtggt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcagtg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctggggc	tgaggggaga	catccgccag	caccttttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgacccaccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgcagcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttcttcat	gaaccccg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccgaca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcgggc	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggtg	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcttgcccc	gtcagtgacg	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgtttttcc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	tcggggagaa	gacaaatcta	tctaccgccg	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatacaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttcctttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcttc	atcccgaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcgaggagc	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctgggtcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcagctgt	ttgagcaggc	atccagcaac	ccttctctgg	tcggattaca	ctcctgtctc	960
	cagacgcaga	gtcgggtgtt	cctggtcatt	gagtagctca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatacgccc	tcaacttctt	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtctctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcgga	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	gggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgtttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccgacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	ccccgggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccg	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740  
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121  
<211> 576  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

10 <300>  
<302> VEGF  
<310> NM003376

15 <400> 121  
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgctt tgctgctcta cctccaccat 60  
gccaagtggg cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120  
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180  
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240  
atgcgatgag ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300  
20 aacatcacca tgcagattat gcgcatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360  
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420  
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480  
tgtaaatggt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540  
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25 <210> 122  
<211> 624  
<212> DNA  
30 <213> Homo sapiens

<300>  
<302> VEGF B  
<310> NM003377

35 <400> 122  
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60  
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120  
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180  
40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgctgta ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240  
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300  
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360  
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420  
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480  
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540  
agcaccacca gcgcctgac ccccggacct gccgccgccc ctgccgacgc cgcagcttcc 600  
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123  
<211> 1260  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

55 <300>  
<302> VEGF C  
<310> NM005429

60 <400> 123  
atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgctcccc 60  
ggtcctcgcg aggcgcccgc cgccgcccgc gccttcgagt ccggactcga cctctcgagc 120  
gcggagcccc acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

	cggctctgtgt	ccagtgtaga	tgaactcatg	actgtactct	acccagaata	ttggaaaatg	240
	tacaagtgtc	agctaaggaa	aggaggctgg	caacataaca	gagaacaggc	caacctcaac	300
	tcaaggacag	aagagactat	aaaatttgct	gcagcacatt	ataatacaga	gatcttgaaa	360
	agtattgata	atgagtgagg	aaagactcaa	tgcattgccac	gggagggtgtg	tatagatgtg	420
5	gggaaggagt	ttggagtcgc	gacaaacacc	ttcttttaaac	ctccatgtgt	gtccgtctac	480
	agatgtgggg	gttgctgcaa	tagtgagggg	ctgcagtgtca	tgaacaccag	cacgagctac	540
	ctcagcaaga	cgttatattga	aattacagtgt	cctctctctc	aaggccccaa	accagtaaca	600
	atcagttttg	ccaatcacac	ttcctgccga	tgcattgtcta	aactggatgt	ttacagacaa	660
	gttcattcca	ttattagacg	ttccctgccca	gcaacactac	cacagtgtca	ggcagcgaa	720
10	aagacctgcc	ccaccaatta	catgtggaat	aatcacatct	gcagatgcct	ggctcaggaa	780
	gattttatgt	tttcctcgga	tgctggagat	gactcaacag	atggattcca	tgacatctgt	840
	ggaccaaaaca	aggagctgga	tgaagagacc	tgctcagtgtg	tctgcagagc	ggggcttcgg	900
	cctgccagct	gtggaccca	caaagaacta	gacagaaact	catgccagtgt	tgctgtgaaa	960
	aacaaactct	tccccagcca	atgtggggcc	aaccgagaat	ttgatgaaaa	cacatgccag	1020
15	tgtgtatgta	aaagaacctg	ccccagaaat	caacccttaa	atcctggaaa	atgtgcctgt	1080
	gaatgtacag	aaagtccaca	gaaatgcttg	ttaaaaggaa	agaagttcca	ccacaaaca	1140
	tgcagctgtt	acagacggcc	atgtacgaac	cgccagaagg	cttgtgagcc	aggattttca	1200
	tatagtgaag	aagtgtgtcg	ttgtgtccct	tcatattgga	aaagaccaca	aatgagctaa	1260
20	<210> 124						
	<211> 1074						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> VEGF D						
	<310> AJ000185						
30	<400> 124						
	atattcaaaa	tgtacagaga	gtgggtagtg	gtgaatgttt	tcatgatgtt	gtacgtccag	60
	ctgggtgcagg	gctccagtaa	tgaacatgga	ccagtgaagc	gatcatctca	gtccacattg	120
	gaacgatctg	aacagcagat	cagggtctgt	tctagtttgg	aggaactact	tcgaattact	180
	cactctgagg	actggaagct	gtggagatgc	aggctgaggc	tcaaaagtgt	taccagtatg	240
35	gactctcgct	cagcatccca	tcgggtccact	aggtttgagg	caactttcta	tgacattgaa	300
	acactaaaag	ttatagatga	agaatggcaa	agaactcagt	gcagccctag	agaaacgtgc	360
	gtggagggtg	ccagttagct	ggggaagagt	accaacacat	tcttcaagcc	cccttggtgtg	420
	aacgtgttcc	gatgtgggtg	ctgttgcaat	gaagagagcc	ttatctgtat	gaacaccagc	480
	acctcgtaca	tttccaaaca	gctctttgag	atatcagtgc	ctttgacatc	agtacctgaa	540
40	ttagtgcctg	ttaaagtgtg	caatcatata	ggttgttaagt	gcttgccaac	agccccccgc	600
	catccatact	caattatcag	aagatccatc	cagatccctg	aagaagatcg	ctgttcccat	660
	tccaagaaac	tctgtcctat	tgacatgcta	tgggatagca	acaaatgtaa	atgtgttttg	720
	caggaggaaa	atccacttgc	tggaaacagaa	gaccactctc	atctccagga	accagctctc	780
	tgtggggccac	acatgatgtt	tgacgaagat	cgttgcgagt	gtgtctgtaa	aacaccatgt	840
45	cccaaagatc	taatccagca	ccccaaaaac	tgcaattgct	ttgagtgcga	agaaagtctg	900
	gagacctgct	gccagaagca	caagctatct	caccagagca	cctgcagctg	tgaggacaga	960
	tgccccctttc	ataccagacc	atgtgcaagt	ggcaaaacag	catgtgcaaa	gcattgccgc	1020
	tttccaaagg	agaaaagggc	tgcccagggg	ccccacagcc	gaaagaatcc	ttga	1074
50	<210> 125						
	<211> 1314						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
55	<300>						
	<302> E2F						
	<310> M96577						
60	<400> 125						
	atggccttgg	ccggggcccc	tgcgggcggc	ccatgcgcgc	cggcgctgga	ggccctgctc	60
	ggggccggcg	cgctgcggct	gctcgactcc	tcgcagatcg	tcattcatctc	cgccgcgcag	120



```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcccggc ccgccgccgg cccctgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgcccgcg 240
cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tcaactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacggtgtc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgtg 480
aagggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcac ccagctcatt 540
gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgtcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgccctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aacttttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgtgtgcc 1080
cggatgggca gcctgcgggc tcccgtggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcatc 1200
agcctttccc caccaccaga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccog 60
tcccgggtac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccagaggtca agtcccgggg gaggagaaga gaggtctccc gcctagagca tttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggg attcggcttg tccgctatth tt 172

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

<400> 128

```

```

    atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggctc gatactcttg 60
    accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtgggtt acaatatttt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
    cgcgatgccg tcatcctcct cacgtgcgcg atccaccag agctaattctt taccatcacc 240
5   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctgggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctgggtgcg gaaggttgct 360
    ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gcccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct ccgccgcag ggggagggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaag gccggccatc attccccgaca 120
    gggaaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgcct accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctggggggat gggtgccgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggt catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgccctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcatgctc ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131  
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgattttcaag 60  
 acctggctcc agtccaagct cctgcccga tggccgggag tcccccttctt ctcatgtcaa 120  
 cgtgggtaca agggagtctg gcggggcgac ggcacatgc aaaccacctg cccatgtgga 180  
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggt tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240  
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300  
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360  
 10 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420  
 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480  
 tacgtccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540  
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgtcact 600  
 tccatgctca ccgaccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660  
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720  
 15 gcaacatgca ctaccctgca tgactccccg gacgtgacc tcatcgaggc caacctctg 780  
 tggcggcagg agatgggcgg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840  
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaagtatc cgttccggcg 900  
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgtatg ccatatgggc acgcccggat 960  
 tacaaccctc cactgttaga gtccctggaag gacccgact acgtccctcc agtgggtacac 1020  
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccct cccataccac ctccacggag gaagaggacg 1080  
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140  
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200  
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gagtctgact cctccatgcc cccctttag 1260  
 ggggagccgg gggatccga tctcagcgac gggctctggt ctaccgtaag cgaggaggct 1320  
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132  
 <211> 1772  
 30 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS5B  
 35 <310> AJ238799

<400> 132  
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60  
 ctgcccacta atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggc ctatgtctaca 120  
 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggctcctg 180  
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240  
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300  
 tttggctatg gggcaaggga cgtccggaac ctatccagca aggcgttaa ccacatccgc 360  
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420  
 aaaaatgagg tttctcgct ccaaccagag aaggggggcc gcaagccagc tcgccttacc 480  
 gtattccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccttttacga tgtggtctcc 540  
 accctccctc aggcgtgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600  
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660  
 acccgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720  
 50 caatgtttgt acttgcccc cgaagccaga gagccataa ggtcgctcac agagcggctt 780  
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa cggcagaact gcggctatcg cgggtgccgc 840  
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900  
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960  
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020  
 55 gaggctatga ctagatactc tgccccctc tgggaccgcg ccaaaccaga atacgacttg 1080  
 gagttgataa ctcatgctc ctccaatgtg tcagtgcgc acgatgcac tggcaaaagg 1140  
 gtgtactatc tcaccctgga cccaccacc ccccttgccg gggtgcgtg ggagacagct 1200  
 agacacactc cagtcaatcc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgttg 1260  
 60 gcaaggatga tcctgatgac tcatttcttc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320  
 aaagccctag attgtcagat ctacgggggc tgttactcca ttgagccact tgacctacct 1380  
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440  
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgccttc gcgagtcagg 1500

agacatcgagg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560  
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620  
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680  
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cgggttcattg ggtgcctact cctactttct 1740  
 5 gtaggggtag gcatctatct actcccaac cg 1772

<210> 133  
 <211> 1892  
 10 <212> DNA  
 <213> Hepatitis C virus

<300>  
 <302> NS3  
 15 <310> AJ238799

<400> 133  
 cgctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcatc atcactagcc 60  
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120  
 20 aatctttctt ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180  
 caaagaccct tgccggccca aaggggccaa tcacccaaat gtacaccaat gtaggaccag 240  
 acctcgctcg ctggcaagcg cccccgggg cgcggttcctt gacaccatgc acctgcccga 300  
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccgggtgcgc cggcggggcg 360  
 acagcagggg gagcctactc tccccaggg ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420  
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tggggtgcc gtgtgcacc 480  
 gaggggttgc gaaggcgggt gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcgg 540  
 ccccggtctt cacggacaac tcgtcccttc cggccgtacc gcagacattc caggtagccc 600  
 atctacacgc cctactggt agcggcaaga gcaactaagg gcccggctgcg tatgcagccc 660  
 aagggtataa ggtgcttgct ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctagg ttcggggcg 720  
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780  
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgcgcagcgt ggttgcctc 840  
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900  
 tgggcatcgg cacagtcctg gaccaagcgg agcgggtgag agcgcgactc gtcgtgctcg 960  
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020  
 35 tgtccagcac tggagaaatc ccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080  
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140  
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200  
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260  
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320  
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgca cgctcgagc 1380  
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440  
 ggccctcggg catgttcgat tectcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500  
 ggtacgagct cagccccgc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560  
 ggttgccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctcacc 1620  
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680  
 tagcatacca ggctacgggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggacaaa 1740  
 tgtggaagtg tctcatacgg cttaaagccta cgtgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800  
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataacaaa tacatcatgg 1860  
 50 catgcatgct ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134  
 <211> 822  
 <212> DNA  
 55 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> stmn cell factor  
 <310> M59964

60 <400> 134  
 atgaagaaga cacaacttg gattctcact tgcatttatc ttcagctgct cctatttaac 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120  
 actaaattgg tggcaaactc tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180  
 atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240  
 ttgactgatc ttctggacaa gttttcaa atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300  
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360  
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420  
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480  
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540  
 aaaccattta tgttaccccc tgttgagacc agctccctta ggaatgacag cagttagcag 600  
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660  
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720  
 cagccaagtc ttacaaggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780  
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135  
 <211> 483  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

20 <300>  
 <302> TGFalpha  
 <310> AF123238

25 <400> 135  
 atggtccctt cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60  
 caggccttgg agaacagcac gtccccgtcg agtgcagacc cgcccggtggc tgcagcagtg 120  
 gtgtccattt ttaatgactg occagattcc cactcagc tctgcttcca tggaacctgc 180  
 aggtttttgg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240  
 30 cgctgtgagc atgctggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300  
 accgccttgg tgggtggtct catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360  
 atacactgct gccagggtccg aaaacactgt gagtgggtgcc gggccctcat ctgccggcac 420  
 gagaagccca gcgccttctt gaagggaaga accgcttgcg gccactcaga aacagtgggtc 480  
 tga 483

35 <210> 136  
 <211> 1071  
 <212> DNA  
 40 <213> Homo sapiens

<300>  
 <302> GD3 synthase  
 <310> NM003034

45 <400> 136  
 atgagccctt gcggggcgggc ccggcgacaa acgtccagag ggcccatggc tgtactggcg 60  
 tggaagtccc cgcggacccg gctgcccatt ggagccagtg ccctctgtgt cgtggctctc 120  
 tgttggtctt acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacag agaaagagat cgtgcagggg 180  
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240  
 caaatggaag actgctgcga ccctgcccatt ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300  
 atggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360  
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420  
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480  
 55 tttgtcatgc tgggcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttggtacc 540  
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaagggtttca gaaccttctg 600  
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660  
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720  
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaaaccca actttctgcg tagcatgga 780  
 60 aagttctgga aagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctgggtg 840  
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900  
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

	ttccatgcgca	tgcccagagga	atttttcccaa	ctctggtatc	ttcataaaat	cggtgcactg	1020
	agaatgcagc	tggacccatg	tgaagatacc	tcactccagc	ccacttccta	g	1071
5							
	<210> 137						
	<211> 744						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
10							
	<300>						
	<302> FGF14						
	<310> NM004115						
	<400> 137						
15	atggccgcg	ccatcgctag	cggcttgatc	cgccagaagc	ggcaggcgcg	ggagcagcac	60
	tgggaccg	cgtctgccag	caggaggcgg	agcagcccca	gcaagaaccg	cgggctctgc	120
	aacggcaacc	tgggtggatat	cttctccaaa	gtgcgcacat	tgggcctcaa	gaagcgcagg	180
	ttgcggcgcc	aagatcccca	gctcaagggg	atagtgacca	ggttatattg	caggcaaggc	240
	tactacttgc	aaatgcaccc	cgatggagct	ctcgatggaa	ccaaggatga	cagcactaat	300
20	tctacactct	tcaacctcat	accagtggga	ctacgtgttg	ttgccatcca	gggagtga	360
	acagggttgt	atatagccat	gaatggagaa	ggttacctct	acccatcaga	actttttacc	420
	cctgaatgca	agttaaaga	atctgttttt	gaaaattatt	atgtaatcta	ctcatccatg	480
	ttgtacagac	aacaggaatc	tggtagagcc	tggttttttg	gattaaataa	ggaagggcaa	540
	gctatgaaag	ggaacagagt	aaagaaaacc	aaaccagcag	ctcattttct	acccaagcca	600
25	ttggaagtgt	ccatgtaccg	agaaccatct	ttgcatgatg	ttggggaaac	ggccccgaag	660
	cttgggggtga	cgcgaagtaa	aagcacaagt	gcgtctgcaa	taatgaatgg	aggcaaacca	720
	gtcaacaaga	gtaagacaac	atag				744
30							
	<210> 138						
	<211> 1503						
	<212> DNA						
	<213> Human immunodeficiency virus						
35							
	<300>						
	<302> gag (HIV)						
	<310> NC001802						
	<400> 138						
40	atgggtgcga	gagcgtcagt	attaagcggg	ggagaattag	atcgatggga	aaaaattcgg	60
	ttaaaggccag	ggggaaagaa	aaaatatata	ttaaaacata	tagtatgggc	aagcagggag	120
	ctagaacgat	tcgcagttaa	tcctggcctg	ttagaaacat	cagaaggctg	tagacaaata	180
	ctgggacagc	tacaaccatc	ccttcagaca	ggatcagaag	aacttagatc	attatataat	240
	acagtagcaa	ccctctattg	tgtgcatcaa	aggatagaga	taaaagacac	caagggaagct	300
45	ttagacaaga	tagaggaaga	gcaaaacaaa	agtaagaaaa	aagcacagca	agcagcagct	360
	gacacaggac	acagcaatca	ggtcagccaa	aattacccta	tagtgcagaa	catccagggg	420
	caaatgggtac	atcaggccat	atcacctaga	actttaaatg	catgggtaaa	agtagtagaa	480
	gagaaggctt	tcagcccaga	agtgataccc	atgttttcag	cattatcaga	aggagccacc	540
	ccacaagatt	taaacaccat	gctaaacaca	gtggggggac	atcaagcagc	catgcaaattg	600
50	ttaaaagaga	ccatcaatga	ggaagctgca	gaatgggata	gagtgcaccc	agtgcattgca	660
	gggcctattg	caccaggcca	gatgagagaa	ccaaggggaa	gtgacatagc	aggaactact	720
	agttacccttc	aggaaacaaat	aggatggatg	acaaataatc	cacctatccc	agtaggagaa	780
	atttataaaa	gatggataat	cctgggatta	aataaaaatag	taagaatgta	tagccctacc	840
	agcattctgg	acataagaca	aggaccaaag	gaacccttta	gagactatgt	agaccggttc	900
55	tataaaaactc	taagagccga	gcaagcttca	caggagggtaa	aaaattggat	gacagaacc	960
	ttgttgggtcc	aaaatgcgaa	cccagattgt	aagactattt	taaaagcatt	gggaccagcg	1020
	gctacactag	aagaaatgat	gcagacatgt	caggagtagt	gaggacccgg	ccataaggca	1080
	agagtttttg	ctgaagcaat	gagccaagta	acaaattcag	ctaccataat	gatgcagaga	1140
	ggcaattttta	ggaaccaaaag	aaagattggt	aagtgtttca	attgtggcaa	agaagggcac	1200
60	acagccagaa	attgcagggc	ccctaggaaa	aagggctggt	ggaaatgtgg	aaaggaagga	1260
	caccaaatga	aagattgtac	ttgagagacag	gctaattttt	tagggaagat	ctggcccttc	1320
	tacaaagggaa	ggccaggggaa	ttttcttcaq	agcagaccag	aqccaacacg	cccaccagaa	1380

gagagcttca ggtctggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440  
 aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgacct ctcgtcacaa 1500  
 taa 1503

5  
 <210> 139  
 <211> 1101  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

10  
 <300>  
 <302> TARBP2  
 <310> NM004178

15  
 <400> 139  
 atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gggggctgcc tagtatagag 60  
 caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120  
 agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180  
 aattttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240  
 20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300  
 ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360  
 gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420  
 aggagccccc ccattggaact gcagccccct gtctccccct agcagtctga gtgcaacccc 480  
 gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540  
 25 acccaggagt ctgggcccag ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600  
 ttcatgtaga ttgggagtg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660  
 atgctgcttc gattgcacac ggtgcctctg gatgccccgg atggcaatga ggtggagcct 720  
 gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780  
 ccagggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840  
 30 agttgctccc tgggtccctt ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900  
 ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gaggcctgag 960  
 ggactctgcc agtgccctgt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020  
 gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080  
 atcatggcag gcagcaagtg a 1101

35  
 <210> 140  
 <211> 219  
 <212> DNA  
 <213> Human immunodeficiency virus

40  
 <300>  
 <302> TAT (HIV)  
 <310> U44023

45  
 <400> 140  
 atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60  
 gcttgtagca cttgtattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg tttcataaca 120  
 aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180  
 50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa 219

55  
 <210> 141  
 <211> 22  
 <212> RNA  
 <213> Künstliche Sequenz

60  
 <220>  
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang  
 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
 ist

<400> 141  
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142  
ucuuaacuuc uuuucgagau gggg 24

20 <210> 143  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz  
ist

30 <400> 143  
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR  
1-Gens ist

45 <400> 144  
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145  
augcaggugc ggccuucucu ggcg 24

<210> 146  
<211> 21



<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz  
ist

10 <400> 146  
ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die  
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147  
uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist

40 <400> 148  
ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149  
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
	ccacaugaag cagcacgacu u	21
5		
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die	
15	komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20		
	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die	
30	komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35		
	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40		
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang	
	(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der	
	Neomycin-Sequenz ist	
45		
	<400> 153	
	acaggaugag gaucguuucg ca	22
50		
	<210> 154	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
55	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:	
	antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die	
	komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
	<400> 154	
60	uqcqaaacga uccucauccu qu	22

5 <210> 155  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist

15 <400> 155  
gaugaggauc guuucgcaug a 21

20 <210> 156  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

30 <400> 156  
augcgaaacg auccucaucc u 21

35 <210> 157  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der  
Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 157  
acaggagag gaucguuucg caug 24

50 <210> 158  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die  
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 158  
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

<210> 159  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5      <400> 159  
gaagucgugc ugcuucaugu gguc

24

```

10      <210> 160
        <211> 24
        <212> RNA
        <213> Künstliche Sequenz

```

```

15  <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
    (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
    Proteinkinase C-Sequenz ist

```

20      <400> 160  
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa      24

```

25      <210> 161
        <211> 22
        <212> RNA
        <213> Künstliche Sequenz

```

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die  
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

<400> 161  
gcagcggugu gaggcggaga ag

35 22

```

    <210> 162
    <211> 21
    <212> RNA
40  <213> Künstliche Sequenz

```

```

45  <220>
    <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
        komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

```

<400> 162  
aagucgugcu gcuucaugug g 21

```
50      <210> 163
      <211> 23
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz
```

```
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
        komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist
```

<400> 163  
aagucgugcu gcuucaugug guc 23

<210> 164  
<211> 20  
5 <212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
<220>  
10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist  
  
<400> 164  
15 ccacaugaag cagcacgacu 20  
  
<210> 165  
<211> 22  
<212> RNA  
20 <213> Künstliche Sequenz  
  
<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
25 antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die  
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist  
  
<400> 165  
agucgugcug cuucaugugg uc 22  
  
30  
<210> 166  
<211> 20  
<212> RNA  
35 <213> Künstliche Sequenz  
  
<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die  
40 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist  
  
<400> 166  
agucgugcug cuucaugugg 20  
  
45  
<210> 167  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz  
  
50 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.  
GFP-Sequenz ist  
  
55 <400> 167  
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24  
  
60  
<210> 168  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

<220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168  
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169  
<211> 21  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169  
cuugacaucg ugcgguguuu u 21

25 <210> 170  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170  
aaguuaaaau ucccgucgcu au 22

40 <210> 171  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171  
ugauagcgac gggauuuua ac 22

55 <210> 172  
<211> 22  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang  
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen  
EGFR-Sequenz ist

<400> 172  
agugugaucc aagcuguccc aa 22

5 <210> 173  
<211> 24  
<212> RNA  
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>  
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:  
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die  
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173  
uugggacagc uuggaucaca cuuu 24

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/055693 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C12N 15/11,  
A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE  
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE  
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE  
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse  
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland

[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).  
**LIMMER, Stephan** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,  
95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Univer-  
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER,**  
**Philipp** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth  
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nügelsbachstrasse 49a,  
91052 Erlangen (DE).

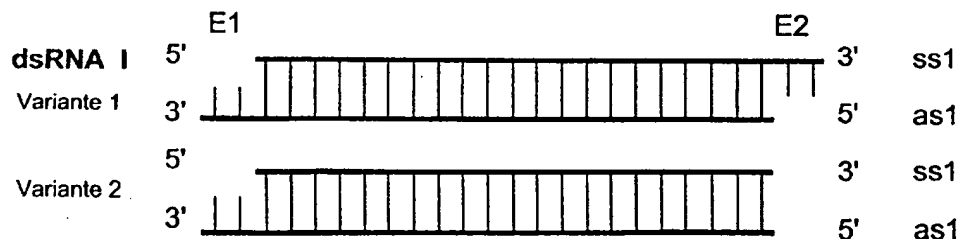
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A3





OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**

**Recherchenberichts:**

17. Juli 2003

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ( )) 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">7 January 2003</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">27/01/2003</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Armandola, E</div>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/00152

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20)	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1 AT 222953 T AU 3271300 A WO 0044895 A1 DE 10080167 D2 DE 50000414 D1 EP 1144623 A1 EP 1214945 A2	17-08-2000 15-09-2002 18-08-2000 03-08-2000 28-02-2002 02-10-2002 17-10-2001 19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1 WO 9805770 A2 EP 0918853 A2	12-02-1998 12-02-1998 02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2 AU 1938099 A CA 2311999 A1 EP 1042462 A1 JP 2002516062 T WO 9932619 A1	07-02-2002 12-07-1999 01-07-1999 11-10-2000 04-06-2002 01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A EP 1147204 A1 WO 0044914 A1 US 2002114784 A1	18-08-2000 24-10-2001 03-08-2000 22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T AU 4770093 A CA 2139319 A1 CZ 9403332 A3 DE 69321122 D1 EP 0649467 A1 FI 946201 A HU 69981 A2 JP 8501928 T NO 945020 A NZ 255028 A PL 307025 A1 WO 9401550 A1	15-10-1998 31-01-1994 20-01-1994 12-07-1995 22-10-1998 26-04-1995 30-12-1994 28-09-1995 05-03-1996 28-02-1995 24-03-1997 02-05-1995 20-01-1994

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C12N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ( )) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  7. Januar 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  27/01/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Armandola, E

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument ---	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1 ---	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument ---	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument ---	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument ---	1-240

-/--

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895 A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
		AT 222953 T	15-09-2002
		AU 3271300 A	18-08-2000
		WO 0044895 A1	03-08-2000
		DE 10080167 D2	28-02-2002
		DE 50000414 D1	02-10-2002
		EP 1144623 A1	17-10-2001
		EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770 A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
		WO 9805770 A2	12-02-1998
		EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619 A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
		AU 1938099 A	12-07-1999
		CA 2311999 A1	01-07-1999
		EP 1042462 A1	11-10-2000
		JP 2002516062 T	04-06-2002
		WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914 A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
		EP 1147204 A1	24-10-2001
		WO 0044914 A1	03-08-2000
		US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550 A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
		AU 4770093 A	31-01-1994
		CA 2139319 A1	20-01-1994
		CZ 9403332 A3	12-07-1995
		DE 69321122 D1	22-10-1998
		EP 0649467 A1	26-04-1995
		FI 946201 A	30-12-1994
		HU 69981 A2	28-09-1995
		JP 8501928 T	05-03-1996
		NO 945020 A	28-02-1995
		NZ 255028 A	24-03-1997
		PL 307025 A1	02-05-1995
		WO 9401550 A1	20-01-1994